

THESIS

MUNICH

1967

UNSPECIFISCHE HARNWEGSINFEKTION
BEI PATIENTEN MIT NIERENTUBERKULOSE

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Gerhard *L* Astor



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0003

Aus der KRANKENANSTALT DR. MAY, Kreuth/Tegernsee
Leiter: Dozent Dr. H. MAY, Facharzt für Chirurgie

UNSPECIFISCHE HARNWEGSINFEKTION
BEI PATIENTEN MIT NIERENTUBERKULOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard A s t o r
aus Schwetzingen

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. K. P. EYMER
Correferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1967

INHALTSANGABE

Seite

I. Teil der Arbeit

(Bakteriologischer Teil)

Diagnostische Merkmale der Harnwegsinfektion (Leukozyturie, Leukozytenzylinder)	8
<u>Quantitative Keimzahlbestimmung</u>	9 - 17
Besiedlungsflora der unteren Harnwege (Verschmutzung) im Vergleich zum Erregerspektrum bei Harnwegsinfektion sowie ihre Unterscheidungsmöglichkeit durch die Keim- zahlbestimmung	9
Quantitative Methoden zur Keimzahlbestimmung (Gußplattenverfahren und Endpunktmethode)	11
Semiquantitative Methode zur Keimzahlbestimmung (Kreuzstrichmethode)	12
Weitere Untersuchungen zur quantitativen Keimzahl- bestimmung (Sediment, Grampräparat des unzentrifugier- ten Harns)	13
Fehlermöglichkeiten dieser Methode	
Ursachen für nicht signifikante Kolonienzahl beim Vorliegen einer Harnwegsinfektion	14
Ursachen für signifikante Kolonienzahl ohne das Vorliegen einer Harnwegsinfektion	16
Forderung an das Material, die Harngewinnung sowie die weitere Verarbeitung des Harns, die sich aus diesen Fehlermöglichkeiten ergeben (Mid-stream-Methode, sofortige Verarbeitung)	17

<u>Spezielle qualitative Keimdiagnostik</u>	18 - 33
Zusammenstellung der Keime, die sich bei "Verunreinigung" und Harnwegsinfektion im Harn finden	18
Bedeutung der Saprophyten als Erreger einer Harnwegsinfektion	19
Reinkultur (Monoinfektion) als Kriterium der Harnwegsinfektion	19
Eigene Einteilung der Keime in:	20
Apathogene Keime	
Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität	
Flagellaten	
Urinpathogene Keime	
Bakteriologische Differentialdiagnose	22
<u>Prüfung der Bakterienempfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika (Antibiogramm)</u>	34 - 37
Vergleich zwischen qualitativer Methode (Blättchentest) und quantitativer Methode	34
Das Antibiogramm als Hilfe zur weiteren Keim-differenzierung	34
Beschreibung des Vorgangs, Bewertung sowie Fehlermöglichkeiten	34
<u>Eigene Untersuchungsmethode</u>	38 - 52
Uringewinnung (Mid-stream-Methode)	40
Quantitative Keimzahlbestimmung	40
Harnsediment	
Beimpfung der Nährböden nach Kreuzstrichmethode	
Grampräparat des unzentrifugierten Harns	
Beurteilung der Ergebnisse	
Qualitative Keimdiagnostik	44
Tabellarische Übersicht	
Antibiogramm	51

Beurteilung der Untersuchungsergebnisse und ihre Einteilung in signifikante Bakteriurie = Harnwegs- infektion nicht signifikante Bakteriurie = Verschmutzung steril = keine Harnwegsinfektion	51
<u>Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen</u>	53 - 57
Gesamtergebnis, bezogen auf 200 Fälle mit Nierentuberkulose	53
Keimarten bei Fällen mit Harnwegsinfektion Vergleich dieser Keimarten mit denen bei Pyelonephritis	54
Weitere Kriterien für die Diagnose Harnwegsinfektion (Reinkultur, gramnegative Keime)	56
Keimarten bei Fällen mit nicht signifikanter Bakteriurie	56
<u>Zusammenfassung des I. Teils der Arbeit</u>	58
<u>II. Teil der Arbeit</u> (Klinischer Teil)	60
Einleitung mit der Fragestellung, ob die bakteriologisch bestätigte zusätzliche unspezifische Harnwegsinfektion auch zusätzlich klinische Erscheinungen erkennen läßt	60
Anamnestische und klinische Gesichtspunkte, nach denen die Krankengeschichten von 100 Patienten mit und ohne zusätzliche Harnwegsinfektion untersucht wurden	61
Ergebnis der klinischen und anamnestischen Beobachtungen	64
Beschreibung des Krankenguts	
Alter und Geschlechtsverteilung	65
Anamnese	66
Bakteriologisches Verhalten	67
Vorbehandlung	68
Klinisches Bild und Diagnose	70

	Seite
Zusammenfassung dieser Ergebnisse	80
Vergleich der anamnestischen und klinischen Merkmale der Nierentuberkulose mit unspezi- fischer Harnwegsinfektion mit den klinischen Beobachtungen über die "Kombination von Nierentuberkulose und unspezifischer Nephropathie" und der Pyelonephritis	82
Theoretische und praktische Folgerungen, die sich aus diesen Untersuchungen und Beob- achtungen ergeben	88
<u>Zusammenfassung des II. Teils der Arbeit</u>	90
<u>Literaturnachweis</u>	92 - 95

Die vorliegende Arbeit berichtet über Untersuchungsergebnisse bei 200 Patienten mit Nierentuberkulose. Diese war jeweils bakteriologisch und klinisch gesichert. Die Tuberkulose-Kranken wurden auf das Vorkommen einer unspezifischen Harnwegsinfektion untersucht. Dabei interessierte die Frage nach der Art des zusätzlichen Keimbefalls und seiner Häufigkeit. Als Ergebnis dieser bakteriologischen Befunde war dann weiterhin von Interesse, ob einer "Kombination der Infektionen", nämlich der Tuberkulose und der unspezifischen Harnwegsinfektion etwa auch ein "kombiniertes Krankheitsbild" entspricht im Vergleich zur Tuberkulose allein. Die Arbeit zerfällt somit in zwei Teile.

Im ersten Teil wurde die bakteriologische Untersuchung auf unspezifische Harnwegsinfektion bei Tuberkulose-Kranken beschrieben und ihre Ergebnisse dargestellt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden diese bakteriologischen Untersuchungsergebnisse klinisch ausgewertet. Es wurden die klinischen Daten verglichen von Kranken mit und ohne zusätzliche Harnwegsinfektion. Dabei konnten praktisch wichtige Gesichtspunkte herausgearbeitet werden.

I. Teil der Arbeit

BAKTERIOLOGISCHER TEIL

Bakteriologische Grundlage, quantitative und qualitative Methode zur Diagnose Harnwegsinfektion

Zur Diagnose und Beurteilung der Harnwegsinfektion ist die bakteriologische Untersuchung des Urins heute unerlässlich, da sie die zuverlässigste Methode darstellt. Lüders D. (1966), Hirsch H.A. (1965, 1966 a).

Früher war der Begriff Pyurie, d.h. Eiterharn, zur Beurteilung einer Harnwegsinfektion am geläufigsten. Rohwedder H.J. (1966). Der Eiterharn war gleichbedeutend mit der Diagnose einer Entzündung der abführenden Harnwege, das Verschwinden des Eiters aus dem Harn ein Zeichen der Heilung der Entzündung. Demgegenüber wissen wir heute, daß Eiterkörperchen, d.h. Leukozyten, im Harn höchstens ein Hinweis, aber noch kein Beweis einer Harnwegsinfektion sind. Bei der üblichen mikroskopischen Sedimentuntersuchung des Harns gelten 1 - 3 Leukozyten im mikroskopischen Gesichtsfeld als nicht pathologisch. Trotzdem kann bei dieser geringen Anzahl auch schon eine Harnwegsinfektion bestehen, zumal die Leukozyturie bei demselben Patienten von Tag zu Tag verschieden sein kann. Eine massive Ausscheidung von Leukozyten ist ebenfalls nicht spezifisch für eine Harnwegsinfektion. Sie kann z. B. durch ein zerfallendes Blasencarcinom hervorgerufen sein. Lampen H. (1966). Die neueren quantitativen Verfahren zur Zählung der Leukozyten im Harn sind zwar genauer, aber zeitraubender und nicht frei von Fehlermöglichkeiten. So spielt die Leukozyturie (Pyurie) als wesentlicher Hinweis auf eine Harnwegsinfektion (HWI) aber nicht als beweisender Befund heute eine Rolle. Als eindeutiger für eine HWI sprechend wird der Nachweis von Leukozytenzylindern angenommen. Diese können im Naturharn mit der "Peroxydasefärbung" angefärbt und mikroskopisch festgestellt werden. Lampen H. (1966). Als zuverlässigstes Kriterium gilt der bakteriologische Keimnachweis mit Bestimmung der Keimzahl und der Keimart.

Quantitative Keimzahlbestimmung

Besiedlungsflora im Vergleich zum Erregerspektrum bei Harnwegsinfektion

Auf Grund vielfacher Untersuchungen ist beim gesunden Menschen der Harn des Nierenbeckens, des Harnleiters und der Blase steril. Beesen (1955), Kass (1956), Kienitz (1966). Jenseits des Sphincter uretrae aber finden sich so gut wie immer Keime. Man spricht von einer "Verunreinigung." In unserem Zusammenhang ist es wesentlich, daß es sich um "apathogene" Keime handeln kann. Diese werden auch "Saprophyten" genannt und erst im folgenden Teil der Arbeit besprochen.

Hier ist es wichtig, daß der Keimbefall in der Harnröhre nicht nur saprophytär sein, sondern daß es sich ebenso um die eigentlichen "urinpathogenen" Keime handeln kann, wie sie für den bakteriologischen Begriff "Harnwegsinfektion" typisch sind. Folgende Hinweise sollen dies erläutern: Hirsch und Blay (1965) fanden, daß *Escherichia coli*, Keime der Coligruppe und Enterokokken als Harnverunreiniger im Material einer Frauenklinik hinsichtlich der Häufigkeit gleich nach den Saprophyten (*Staphylococcus albus*, Diphtherioide, Hefen etc.) vorkommen.

Kienitz (1966) gibt in der folgenden Tabelle einen Überblick über Keimart und Häufigkeit der Harnröhrenflora von Schulkindern und Erwachsenen. Da sich die Ergebnisse prozentual unterscheiden, ordnet er nach abnehmender Häufigkeit.

Staphylococcus albus
Diphtherioide
Enterokokken
Escherichia coli
B. proteus
Streptokokken
Hefen
Aerobacter aerogenes
"Paracolibakterien"
Staphylokokken
Andere Keime.

Im Vergleich dazu die Häufigkeitsverteilung der Pyelonephritiserreger:

Escherichia Coli	33 %	(23 - 37 %)
"Paracolibakterien"	3 %	(1 - 5 %)
B. proteus	14 %	(7 - 26 %)
Pseud. Aeruginosa	8 %	(2 - 11 %)
Aerobacter aerogenes	7 %	(1 - 15 %)
Streptococcus faecalis (Enterokokken)	20 %	(15 - 27 %)
Staphylococcus aureus	7 %	(2 - 12 %)

Diese Tabelle von Kienitz zeigt die Häufigkeitsverteilung der Pyelonephritiserreger in Urologie bzw. Chirurgie. Die in Klammern angegebenen Zahlen zeigen jeweils die aufgefundenen extremen oberen und unteren Grenzwerte an. Die Differenz zu 100 % ergibt sich aus der Zahl der selteneren, hier nicht aufgeführten Erreger.

Mit diesen Beispielen sei die geltende Auffassung belegt, daß (von einigen apathogenen Saprophyten abgesehen) nicht die Keimart dafür entscheidend ist, ob man von einer "Verunreinigung" des Harns oder von einer "Harnwegsinfektion" spricht. Entscheidend ist vielmehr die Keimzahl. So bezeichnet Hirsch H.A. die Ausscheidung von mehr als 100 000 Keimen pro ml Urin als "echte Bakteriurie" (in der Literatur auch als "signifikante Bakteriurie" angegeben = sig.BU). Hirsch (1965), Hirsch und Blay (1965). Da die Ausscheidung der hohen Keimzahl im Harn auf aktiver Vermehrung der Erreger im Harntrakt beruht, setzt dieser Autor für den klinischen Gebrauch "signifikante Bakteriurie" = "Harnwegsinfektion" (sig. BU = HWI).

Hirsch (1966 a). Diese Zahl von 10^5 Keimen pro ml Urin wurde von Kass (1956) angegeben und von mehreren Autoren bestätigt, z.B. Lüders (1966), Brumfitt W., Davies B.J. und Rosser E.J., Kaitz A.L. und Hodder E.W., Kunin C.M. (1961), Virtanen S. (1963) u.a.

Weniger als 10 000 Keime pro ml Urin sind gewöhnlich Zeichen einer "Verunreinigung". Im Bereich zwischen 10 000 und 100 000 Keimen pro ml Urin ist eine Überschneidung zwischen Verunreinigung und HWI möglich, da diese Zahlen auf statistischer Basis gefunden wurden und einen Mittelwert mit Streuung nach beiden Seiten darstellt. Lüders (1966) empfiehlt deswegen in diesem Bereich, also zwischen 10 000 und 100 000 Keimen pro ml Urin, eine nochmalige Kontrolle. Der bakteriologische Begriff einer HWI deckt sich also - um das nochmals zusammenzufassen - mit einer wie beschrieben hohen Keimzahl "urinpathogener" Keime.

Um bakteriologisch eine Unterscheidung zwischen "Verunreinigung" und

"signifikanter Bakteriurie = Harnwegsinfektion" machen zu können, wurden mehrere Methoden zur Keimzahlbestimmung entwickelt. Sie sollen kurz besprochen werden.

Quantitative Methode zur Keimzahlbestimmung

Als die meist exakte Methode zur quantitativen Keimzahlbestimmung gilt das Gußplattenverfahren. Nach Lüders, der auch weitere Autoren nennt, die dieses Verfahren benutzen, wird es folgendermaßen durchgeführt:

Für jede Urinuntersuchung werden 2 Gußplatten angelegt, und zwar wird in die eine leere Petrischale 0,5 ml unzentrifugierter, gut geschüttelter Urin gegeben und in die andere 0,1 ml einer Urinverdünnung 1 : 100 (Die Verdünnung wird vorher im Reagenzglas durch Mischung von 0,1 ml Urin mit 9,9 ml Nährbouillon hergestellt). Die vorbereiteten Petrischalen werden mit je 12 - 15 ml flüssigem Agar von 45 - 50 Grad Celsius beschickt. Dabei wird durch rotierende Bewegungen der Petrischalen für eine gute Durchmischung von Urin und Agar (Trypticase-Soja-Agar DIFCO oder Standardnähragar I MERCK) gesorgt. Diese Kulturmedien werden im Wärmeschrank oder im Wasserbad bei + 50 Grad Celsius, d.h. in flüssigem Zustand, aufbewahrt und stehen so jederzeit zum Anlegen der Kulturen zur Verfügung. Die Gußplatten kommen nach dem Erstarren für 15 - 24 (u.U. bis 48) Stunden in den Brutschrank bei 37 Grad Celsius. Danach werden die Platten zum Auszählen der inzwischen gewachsenen Kolonien auf eine von unten beleuchtete und mit einer Quadrateinteilung versehene Mattscheibe gesetzt. Diese mit einer Lupe versehene Apparatur entspricht dem Prinzip des Quibeck-Kolonienzählers der Firma AO Spencer Co., Buffalo und New York, USA. Durch entsprechende Multiplikation wird die Kolonienzahl pro ml ermittelt.

Diese Methode bietet neben der quantitativen Keimzahlbestimmung noch den Vorteil, daß schwärmende Proteus-Bakterien in ihrer Keimzahl bestimmt werden können, da sie in der Tiefe der Gußplatte als Einzelkolonien wachsen. Der Nachteil besteht darin, daß noch weitere Routineurinkulturen angelegt werden müssen, da die Identifizierung des Erregers mit den Gußplatten nicht gelingt.

Als zweite quantitative Methode wird die sogenannte Endpunktmethode angegeben. Hierbei werden Verdünnungsreihen des Urins in flüssigen Nährmedien hergestellt und als Endpunkt gilt dasjenige Reagenzglas, in dem noch gerade ein Bakterienwachstum sichtbar ist. Da auch ein ursprünglich nur geringgradig

verunreinigter Urin in flüssigen Kulturen eine starke Vermehrung der Erreger zeigt, ist diese Methode ungeeignet (Lüders D.). Wir haben deswegen diese beiden Methoden nicht verwendet.

Semiquantitative Methode zur Keimzahlbestimmung

Um die quantitative Keimzahlbestimmung zu vereinfachen, wurden semiquantitative Methoden entwickelt, die wir verwendet haben. Hierbei handelt es sich um Oberflächenkulturen, wodurch der oben erwähnte zweite Arbeitsgang eingespart werden kann. Durch die Verdünnung des Materials nämlich können Kolonien isoliert werden, so daß sie in ihrem Aussehen beurteilt oder zur weiteren Differenzierung abgeimpft werden können. Durch das bunte Bild verschiedener Keimarten bei stark verunreinigten Urinen kann auf Verunreinigung geschlossen werden, auch wenn sich Keime über 10^5 finden. Hirsch und Blay (1965). Vergleichende Untersuchungen zwischen quantitativen und semiquantitativen Methoden haben eine gute Übereinstimmung ergeben. Lüders (1966), Blay und Hirsch (1965).

Es gibt hierbei mehrere Arten, die Agarplatten zu beimpfen. Wir haben uns auf die von Hirsch H.A. angewandte Art festgelegt, wie sie folgende Autoren benutzen und die eine Abwandlung der von MacGeachie und Kennedy (1963) angegebenen Methode darstellt.

Hoeprich (1960)

O'Sullivan u. Mitarb. (1960)

Beimpfung durch

Mou u. Feldmann (1961)

(meist standardisierte)

Cattell u. Leeford (1963)

Platinösen

Guttmann u. Stokes (1963)

Lüders (1963)

McGeachie u. Kennedy (1963)

Randolf u. Mitarb. (1964)

Hirsch u. Blay (1965)

Bei Lüders finden sich noch die Angaben über weitere Autoren, die die gleiche semiquantitative Methode benutzen, nur mit einer anderen Art des Beimpfens.

Kreuzstrichmethode = Stroke plate - technic
nach Hirsch H.A. und Blay E. (1965)

Je eine volle Platinöse (Durchmesser 3,5 mm) Urin wurde in Form eines 1 cm breiten und 3 cm langen Streifens auf Blutagar, Endo- und EMB-Platten ausgestrichen. Verdünnung des aufgetragenen Materials in 4 Streifen, die

sich jeweils im rechten Winkel überkreuzen. Abflammen der Öse zwischen jeder Seite. Inkubation bei 37 Grad Celsius für etwa 20 Stunden.

Das Wachstum wird dann mit 1+ bis 4+ bezeichnet, je nachdem ob das zuerst ausgestrichene Feld (Seite) oder zusätzlich das zweite, dritte oder gar vierte Feld Bakterienwachstum zeigt.

Beurteilung:

Keimzahlen unter 100 000/ml = 2 Seiten oder weniger bewachsen

Keimzahlen über 100 000/ml = 3 oder 4 Seiten bewachsen.

Fehlerquote:

Auf Blut fanden sich bei Wachstum auf 2 Seiten der Kreuzstrichplatte Keimzahlen größer als 10^5 /ml 2,9 %, auf Endo 38,8 %.

Auf Blut bei Wachstum auf 3 und 4 Seiten der Kreuzstrichplatte Keimzahlen unter 10^5 /ml 5,6 %, auf Endo 0 %.

Nach Lüders (1966) werden die Ergebnisse folgendermaßen eingeteilt:

1 + Wachstum	= weniger als 10 000 Keime/ml
2 + Wachstum	= Kontrolle erforderlich negativ = nicht signifikante BU
3+ Wachstum	= über 100 000 Keime/ml
4+ Wachstum	= über 100 000 Keime/ml positiv = signifikante BU.

Weitere Untersuchungen zur quantitativen Keimzahlbestimmung

Hirsch und Blay (1965) haben in vergleichenden Untersuchungen festgestellt, daß auch der mikroskopische Keimbefund im Harnsediment und Grampräparat des unzentrifugierten Harns quantitativ beurteilt werden kann.

Sediment

10 ml Urin werden 10 Minuten bei etwa 3 000 Umdrehungen pro Min. zentrifugiert. Mikroskopische Untersuchung des ungefärbten Sediments bei starker Vergrößerung.

Beurteilung:

Weniger als 5 bakterienartige Gebilde pro Gesichtsfeld = negativ, d.h. keine signifikante Bakteriurie.

Mehr als 15 bakterienartige Gebilde pro Gesichtsfeld = positiv, d.h. signifikante Bakteriurie.

Zwischenwerte oder nicht sicher zu beurteilende Sedimente werden als positiv verdächtig bezeichnet.

Fehlerquote:

Falsch positiv 24 %. Falsch negativ 2,1 %.

Gramfärbung

Ausstrich des unzentrifugierten Urins auf einen Objektträger, Färbung nach Gram.

Beurteilung:

Finden sich auch nur wenige Keime

= positiv, d. h. signifikante Bakteriurie.

Finden sich keine Keime

= negativ, d. h. nicht signifikante Bakteriurie.

Mit diesen 3 Methoden - Kreuzstrichmethode, Sedimentuntersuchung, Gramfärbung - werden nach Hirsch und Lüders 95 % der echten Bakteriurien erfaßt. Diese Methoden weisen niedrige Raten von falsch negativen Tests auf. Höher liegt die Rate der falsch negativen Tests beim TTC-Test (Reduktion von Triphenyltetrazoliumchlorid) und bei der Griess'schen Probe (Reduktion von Nitrat). Wir haben uns auf die drei obengenannten Untersuchungen beschränkt.

Immerhin werden auch mit diesen hochwertigen Untersuchungsmethoden nicht alle Harnwegsinfekte erfaßt. Hier sollen (in der Fassung von Lüders) die Ursachen aufgezählt werden. Sie sind wichtig, weil sie eine falsche Beurteilung verursachen und vor allem dazu führen können, daß auf Grund relativ geringer Keimzahl nur eine "Verunreinigung" angenommen wird.

1. Antibiotische Anbehandlung des Patienten
2. Im Übermaß vorhandenes Desinfektionsmittel am äußeren Genitale
3. Kurze Verweildauer des Urins in der Blase
4. Nierenbeckenurien
5. Ungenügende oder fehlende Verbindung der Pyelonephritisherde mit den Nierentubuli
6. Partieller oder kompletter Ureterverschluß
7. Niedriger pH-Wert und niedriges spezifisches Gewicht des Urins
8. Anspruchsvolle Keime (Protoplasten, L-Formen, PPLO, Tuberkelbakterien, Anaerobier)
9. Chronische und chronisch-rezidivierende Pyelonephritiden bzw. "Restbakteriurie".

Ursachen für nicht signifikante Kolonienzahlen beim Vorliegen einer Harnwegsinfektion:

Im einzelnen handelt es sich um folgendes:

1. Die Anbehandlung des Patienten mit einem Chemotherapeutikum, d. h. das Vorhandensein eines bakteriostatischen oder bakterioziden Mittels im Urin ist, wie gerade erwähnt, eine der Ursachen.
2. Auch im Übermaß zur Säuberung des äußeren Genitale verwandte Desinfektionsmittel spielen eine Rolle, besonders dann, wenn nur wenig Urin gewonnen wird.
3. Ferner werden niedrige Koloniezahlen beobachtet, wenn wenige Minuten nach dem Wasserlassen der inzwischen neu produzierte Urin aus der Blase entnommen wird, in dem sich die Erreger noch nicht genügend haben vermehren können. Die Überlegenheit des Morgenurins für quantitative bakteriologische Untersuchungen wurde hinlänglich erwiesen.
4. Der durch den Ureterkatheter gewonnene Nierenbeckenurin weist oft einen geringen Keimgehalt auf, wenn hier ebenfalls nur eine kurze Zeit zwischen Produktion und Auffangen des Urins liegt (Ausnahme: Hydronephrose).
5. Ein mäßiges Koloniewachstum ist zu erwarten, wenn nur wenige Bakterien aus dem Entzündungsherd in den Urin abgegeben werden und der Harnfluß schnell erfolgt. Die Urinkultur ist steril bzw. zeigt nur eine Verunreinigung, wenn Nierenabszesse keine Verbindung mit dem ableitenden Harnsystem haben. Gelegentlich ist in solchen Fällen die kulturelle Untersuchung des Nierenbiopsiematerials positiv, häufiger ist allerdings wegen des fokalen Charakters der Pyelonephritis die Urinkultur ergiebiger als die bakteriologische Untersuchung von Nierengewebe.
6. Hier ist auch der partielle oder komplette Ureterverschluß zu nennen, der den Übertritt des bakterienhaltigen Urins in die Blase erschwert oder verhindert.
7. Ein pH-Wert des Urins unterhalb 5 und ein spezif. Gewicht des Urins von weniger als 1 003 sollen die Vermehrung der Bakterien hemmen. Ein stark verdünnter Urin soll geeignet sein, eventuell gebildete Protoplastformen aufzulösen und so das Wiederaufflackern der Infektion zu verhindern (Braude, Siemiński und Jacobs 1961). Dazu ist allerdings zu sagen, daß eine echte Protoplastbildung nur bei grampositiven Erregern vorkommt, und zwar in erster Linie durch Auflösung der Zellmembran durch Lysozyme in vitro. Diese eigentlichen Protoplasten halten sich aufgrund ihres starken Innendrucks und der fehlenden

Zellmembran in der Tat nur in hypertonen Lösungen.

8. Die Umwandlung von Bakterien in protoplastartige Gebilde, z. B. unter dem Einfluß der Therapie sowie die verwandten oder identischen L-Formen der Bakterien und die ähnlichen PPLO (= pleuropneumonia-like organism, peripneumonieähnliche Organismen) im Urin könnten als Ursache für eine negative Urinkultur in Frage kommen, denn diese Bakterienformen wachsen nicht auf Routineurinkulturen (Klieneberger-Nobel 1951, 1961; Neter 1964). Es ist ferner mit dem Vorhandensein von Erregern wie dem Tuberkelbakterium zu rechnen, die auf normalen Kulturen nicht nachgewiesen werden. Auch ist gelegentlich über Pyelonephritiden berichtet worden, die durch Anaerobier hervorgerufen wurden. In solchen Fällen ist die Urinkultur steril, falls nicht eine Anaerobierkultur angelegt wird. Manche Keime stellen so große Anforderungen an das Kulturmedium, daß sie schon im Urin schlecht wachsen. Das hat niedrige Kolonienzahlen trotz bestehender HWI zur Folge. Ein solches selten vorkommendes Ereignis kann nachgewiesen werden durch das Stadium der Wachstumsgeschwindigkeit nach Beimpfung eines sterilen Urins mit dem betreffenden Erreger (Kass 1955). Eine unterschiedliche Wachstumsrate der Kolonien ist allgemein bekannt. Kokken wachsen meist langsamer als z. B. *Escherichia coli*. Über niedrige Kolonienzahlen bei akuten und chronischen Kokkeninfektionen der Harnwege berichtete Pryles (1965). Gewisse Keime wachsen in so kleinen Kolonien, daß die Kulturen ohne Verwendung einer Lupe unter Umständen als steril bezeichnet werden.

9. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß bei chronischen und chronisch-rezidivierenden Harnwegsinfektionen die Kolonienzahl unterhalb des signifikanten Bereiches liegen kann (Linneweh 1957, Lüders 1961, Pryles 1960, Rupp 1959). Es sind gerade diese chronischen und chronisch-rezidivierenden Pyelonephritiden, die oft symptomarm verlaufen und bei denen man aus dem mäßigen Wachstum nicht auf eine Verunreinigung des Urins schließen darf. Ein geringes Keimwachstum findet sich auch bei chronischen Infektionen der periurethralen Drüsen (Lymphknoten), Pryles 1965. Schwer zu deuten ist die sogenannte "Restbakteriurie" nach durchgemachter Pyelonephritis (Linneweh 1957, Lüders 1961, Rupp 1959, Thrupp 1964, Zapp 1960).

Der Vollständigkeit halber darf ich noch darauf hinweisen, daß auch das Umgekehrte vorkommen kann, nämlich eine hohe Keimzahl (sign. BU) und daß doch keine HWI besteht. Es handelt sich dann um Fehler bei der Untersuchung. Am häufigsten ist die Kontamination, auf deutsch Unsauberkeit, während der Harngewinnung. Läßt man den Harn dann zu lange stehen, so haben sich schon auf Grund geringer Verunreinigung die Keime rasch und

hochgradig vermehrt. Es ergibt sich die hier nur am Rande erwähnte, weil wenigstens theoretisch ausreichend bekannte Forderung: das verwandte Material, z.B. Katheter, die Methode der Harngewinnung und die Art der weiteren Verarbeitung müssen einwandfrei, d.h. möglichst steril sein. Der früher allgemein geforderte Katheterismus läßt trotz üblicher Vorsicht eine Verunreinigung nicht völlig ausschließen.

Außerdem hat die Erfahrung gelehrt, daß er trotz aseptischer Technik eine HWI zur Folge haben kann. Nach Statistiken von Hirsch und Blay kommt das nach einmaligem Katheterisieren bis in 9 von 100 Fällen vor. Der Dauerkatheterismus bedeutet 100 %ige Infektion. Folglich ist die heute anerkannte Methode der Wahl die Untersuchung des sogenannten Mittelstrahlurins, Clean catch oder Mid-stream-Methode. Nach Reinigung des äußeren Genitale ohne Desinfektionsmittel wird eine "mittlere Portion" des Harnstrahls (der vorher die Urethra ausgewaschen hat) in einem sterilen Glas oder Röhrchen aufgefangen. Vor allem bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts hat sich diese Methode nach folgenden Autoren gut bewährt:

Brumfitt (1964), Dawbom und Plunkett (1963), Jackson, Griebble und Knudsen (1958), Mehnert, Mehnert und Pfeffer (1959), Wildbolz (1964). Wesentlich ist dabei, Morgenurin zu benutzen, da sich die Bakterien bei längerem Verweilen in der Blase vermehren und infolgedessen eher signifikante Werte ergeben (Lüders, Hirsch und Wildbolz).

Weiterhin ist wesentlich, den Harn sofort oder zumindest innerhalb von 1 - 2 Stunden zu verarbeiten oder im Kühlschrank aufzubewahren.

Spezielle qualitative Keimdiagnostik

In diesem Teil sollen die einzelnen Keime, die als "Verunreinigung" sowie als Erreger der HWI in Frage kommen, besprochen werden. Ihre bakteriologische Einteilung erfolgte nach Bergey's M. (1957) sowie Reploh H. und Otte H.J. (1961). Die Beschreibung ihrer Eigenschaften und die Möglichkeiten ihrer Diagnose wurden nach Hallmann L. (1961), Lindemann J. (1960) und Habs H. (1956) zusammengestellt. Es handelt sich hierbei um die Keime, die nach folgenden Beispielen bei Urinuntersuchungen hauptsächlich gefunden werden.

Hirsch und Blay (1965) fanden bei 800 Urinkulturen (700 Fälle von Bakteriurie, 100 Fälle von Verunreinigungen) folgende Keime ("urinpathogene" Keime sind oberhalb der Trennlinie, die "Saprophyten" unterhalb aufgeführt):

	Bakteriurien (HWI) mehr als 10^5 Keime /ml	Kontaminationen (Verunreinigung) mehr als 10^4 Keime /ml
	%	%
<i>E. coli</i>	62	37
Proteusarten	22	3
<i>Pyocyaneus</i>	9	1
<i>Aerobacter</i>	8	5
Koliforme	7	18
Enterokokken	10	31
Andere Streptokokken	4	23
<i>Staph. aureus</i>	3	1
<i>Staph. albus</i>	6	82
Sarcinen	-	9
Neisserien	-	3
Grampos. Stäbchen	-	78
Pilze	0,2	12
Mehr als 1 Keimart pro Kultur	21	93

Andere Autoren (Kienitz 1966, Lüders 1966) fanden in den von ihnen differenzierten Urinkulturen noch Hefen, Anaerobier und Paracolibakterien.

Nach Kienitz umfaßt die Gruppe der Paracolibakterien die verschiedenen Genera bzw. Species der Citrobacter, Cloaca, Alkalescens-Dispar-Gruppe und Bethesda-Ballerup-Gruppe, die letztere nach Kaufmann eine Variante der *Escherichia freundii* (Hallmann). Die von ihm ebenfalls zu dieser Gruppe gerechnete Genera der Providencia kann auch als *Proteus inconstans* = *Providencia providenciae* in die Gattung *Proteus* eingeordnet werden. Uns interessieren hier diejenigen Keime, die wir bei einer HWI in "apathogen" und "urinpathogen" unterscheiden. Dazu sei vorweg genommen, daß diese Unterscheidung, nämlich zwischen "apathogen" und "urinpathogen" nicht immer möglich ist. Einige Beispiele mögen dies kurz erklären: Wachsen diese apathogenen Keime (Saprophyten) - was vorkommen kann - in Keimzahlen über 10^5 Keimen /ml Urin und wird ihre Art nicht bestimmt, so kann fälschlicherweise eine echte HWI angenommen werden. Selbst bei ihrem qualitativen Nachweis ist die Beurteilung, ob eine HWI vorliegt oder nicht, gelegentlich schwierig, da die Apathogenität der folgenden Saprophyten nicht immer eindeutig ist. So können hefeartige Organismen, die im allgemeinen apathogen sind, nach bzw. infolge antibiotischer Behandlung aus dem Zustand der Saprophyten in den des Parasitismus übergehen. Die Pathogenität des *Alcaligenes faecalis*, der vergrünenden Streptokokken sowie des *Staph. albus* (Kienitz 1966, Mitchell 1965, Hirsch 1965) ist nicht eindeutig. Bei konstantem Auftreten in signifikanter Keimzahl in wiederholten Urinkontrollen können sie Ausdruck einer echten BU, d. h. einer HWI sein.

Hirsch (1966 b). Wir haben sie deswegen in der tabellarischen Übersicht als Keime mit "nicht eindeutiger Apathogenität" bezeichnet. Beim *Staph. albus* erklärt sich die Fragwürdigkeit der Pathogenität durch die Schwierigkeit der bakteriologischen Differentialdiagnose gegenüber dem pathogenen *Staph. aureus*. Nach Kienitz (1966) kann nämlich *Staph. albus* nach Passagen über das bebrütete Hühnerei oder schon nach mehreren Subkulturen auf der Schafblut-Agarplatte verlorene Eigenschaften zurückgewinnen und sich als *Staph. aureus* darstellen. Da die pathogenetische Bedeutung der einzelnen Keime somit nicht immer eindeutig ist, haben wir in "apathogene" (Saprophyten), Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität und "urinpathogene" Keime unterschieden. Über neuere Methoden, die Pathogenität eines Keimes durch den Nachweis haemagglutinierender Antikörper im Serum zu beweisen, sind die Erfahrungen noch zu spärlich, um sie allgemein anwenden zu können (Kienitz 1966).

Pathogen ist im allgemeinen die Reinkultur oder Mono-Infektion. Werden mehrere Keimarten (Mischkulturen) gefunden, so handelt es sich entweder um eine sogenannte "Verunreinigung" oder es liegt eine besondere Ursache

für diesen vielartigen Keimbefall vor. Hier sind als Beispiel HWI nach Instrumentationen zu nennen wie Katheterismus oder außergewöhnliche Gegebenheiten wie Dauerkatheter, Nieren- oder Blasenfisteln. So fand Lüders bei 90 % seiner untersuchten Pyelonephritis-Patienten Reinkulturen, bei akuter Erkrankung sogar 95 %. Etwa übereinstimmende Zahlen werden von Hirsch berichtet.

Bei der Differenzierung der von uns gefundenen Urinkulturen (300 Urinuntersuchungen im Laufe eines Jahres) haben wir auf das Vorkommen folgender Keime geachtet:

Apathogene Keime

1. Flavobakterien
2. Grampositive sporenlose Stäbchen (Döderlein'sche Scheidenbakterien)
3. Grampositive aerobe Sporenbazillen (Bac. sphaericus und Bac. alvei)
4. Pseudodiphtheriebakterien (Corynbact. pseudodiphtheriticum und C. xerosis)
5. Neisserien (Diplococcus crassus)
6. Sarcinen
7. Gaffkya

Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität

8. Pilze
9. Alkaligenes faecalis
10. Staph. albus

Flagellaten

11. Trichomonas vaginalis

Urinpathogene Keime

- | | |
|-----|--|
| I | Escherichia coli |
| II | a) Escherichia freundii |
| | b) Paracolibakterien |
| | c) Aerobact. aerogenes |
| III | a) Proteus vulgaris |
| | b) Proteus mirabilis |
| | c) Proteus morganii |
| | d) Proteus rettgeri |
| | e) Proteus inconstans (providencia) |
| IV | Pseudomonas aeruginosa (= B. pyocyaneus) |

- | | |
|----|---|
| V | Staphylococcus aureus |
| VI | Streptokokken der serologischen Gruppe A
= Streptococcus pyogenes. |

VII Streptokokken der serologischen Gruppe D
= Enterokokken

VIII Streptokokken ohne Gruppenantigen
= *Salivarius viridans*.

Um die Ergebnisse dieser Keimdifferenzierung nicht zu sehr ins einzelne führen zu lassen, haben wir uns auf folgende Einteilung beschränkt:

Apathogene Keime

Saprophyten (Zusammenfassung der Keime 1 - 5)

Sarcinen (Zusammenfassung der Keime 6 - 7)

Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität

Pilze

Alkaligenes faecalis

Staph. albus

Flagellaten

Trichomonas vaginalis

Urinpathogene Keime

Escherichia coli

Coliähnliche Bakterien (Zusammenfassung der Keime II a - c)

Proteus (Zusammenfassung der Keime III a - e)

Pseudomonas aeruginosa (= *B. pyocyaneus*)

Staphylococcus aureus

Streptokokken der serologischen Gruppe A

= *Streptococcus pyogenes*.

Im allgemeinen Beta-haemolysierende Streptokokken.

Streptokokken der serologischen Gruppe D

= Enterokokken.

Streptokokken ohne Gruppenantigen

= *Salivarius viridans*.

Bakteriologische Differentialdiagnose

Apathogene Keime

1. Flavobakterien

Diese Bakterien haben keine humanmedizinische Bedeutung, können aber auf den Nährböden zu Verwechslungen führen.

Mikroskopisch:	Gramnegative Stäbchen.
Blut-Nährböden:	Grünlich bis bräunliche Kolonien.
Endo-Nährboden:	Gelbliche Kolonien.
Biochem. DD:	S. kleine bunte Reihe.

2. Grampositive sporenlose Stäbchen

Diese Stäbchen gehören in die Familie der Lactobacillaceae, wovon der wichtigste Vertreter der *Lactobacillus acidophilus*, der offenbar identisch mit den Döderlein'schen Scheidenbakterien ist.

Da wir mittels der Mid-stream-Methode und nicht durch Katheterisierung den Urin gewannen, ist eine Verschmutzung mit diesen in der Vagina physiologischen Bakterien möglich. Die Trennung erfolgte nur mikroskopisch.

Mikroskopisch:	Grampositive sporenlose und unbewegliche Stäbchen von variabler Länge und Dicke, teilweise in Reihen und kurzen Ketten liegend.
----------------	---

3. Grampositive aerobe Sporenbazillen

Es handelt sich hierbei um die Gattung *Bacillus*, wobei die apathogenen Vertreter *Bacillus sphaericus* und *Bac. alvei* als Laboratoriumsverunreiniger auftreten können (Hallmann). Ihre Abtrennung ist notwendig, da diese sogenannten Wanderbazillen die Agaroberfläche schleierartig überziehen und somit eine Verwechslung mit dem schwärmenden *Proteus* möglich ist.

Mikroskopisch:	Grampositive große, plumpe Stäbchen.
Blut- Endo- Nährboden:	Große Kolonien mit Ausläufern.

4. Pseudodiphtheriebakterien

Als Vertreter der Familie *Corynebacteriaceae* sind die *Corynebact. pseudodiphthericum* und *Corynebact. xerosis* als Saprophyten auf Schleimhäuten (Urogenitaltrakt) wesentlich.

Mikroskopisch:	Schlanke Stäbchen, oft in parallel-Stellung. Die Polkörner sind ungleich groß und meist nur in einem Teil der Stäbchen vorhanden. Varianten als bes. lange Stäbchen mit auffallend dicken und kompakten Polkörpern. Grampositiv.
Blut-Nährboden:	Keine Haemolyse.

5. Neisserien:

In der Gattung *Neisseria* findet sich *Neisseria gonorrhoeae* = *Gonococcus*, an deren Auftreten ebenfalls gedacht werden muß.

Mikroskopisch:	Kaffeebohnenförmige Diplokokken, intra- und extracellulär von unterschiedlicher Größe und truppenförmiger Haufenbildung. Gramnegativ.
----------------	---

Sonstige aerobe gramnegative Diplokokken

Auf Blutplatten findet sich der *Diplococcus crassus* häufig als Verunreinigung in Form von weißgrauen bis grüngrauen, meist gekörnten Kolonien. Bei Durchsicht erscheinen sie leicht bräunlich mit geringer Haemolyse, namentlich an der unteren der Glasfläche anliegenden Agarschicht.

6. Sarcinen

Diese Paketkokken finden sich als Luftkeime in der Mundschleimhaut und im Darm. Eine Abgrenzung ist notwendig, da eine Verwechslung mit gelblich wachsenden *Staphylokokken* möglich ist.

Mikroskopisch:	Grampositive Kokken in Warenballenform.
Kulturell:	Meist ausgesprochene Eigenfarbe der Kolonien. S. lutea = zitronengelb. S. Flava = chromgelb. S. rosea = rötlich.

7. Gaffkya tetragena

Diese Keime, die vielfach zu den Sarcinen gerechnet werden, gehören in die Gattung der *Gaffkya* und sind grampositive Kokken. Sie kommen gelegentlich auf Schleimhäuten der Atemwege, bei Eiterungen sowie als Mischbakterien im Sputum Pneumoniekranker und Tuberkulöser vor.

Mikroskopisch: Grampositive zu vierein in Quadratordnung liegende und von Schleimkapseln umgebene runde Kokken.
 Blut-Nährboden: Keine Haemolyse.
 Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität

8. Pilze (*Candida albicans*)

Dieser Sproßpilz ist ubiquitär. Die Notwendigkeit seiner Abtrennung und evtl. Behandlung haben wir schon besprochen.

Mikroskopisch: Runde bis ovale grampositive Sproßzellen, doppelt konturiert.
 Blut-Nährboden: Bei bestimmten Nährbodenbedingungen Wachstum in bakterienartigen, also nicht schimmelartigen Kolonien unter Bildung von Sproßmycel in Form rundlicher oder ovaler Blastosporen.

9. *Alkaligenes faecalis*

Dieser Keim gehört in die Familie der *Achromobacteriaceae*. Er ist wenig fermentaktiv. Im Darm findet er sich als Saprophyt, außerhalb - vor allem im Harn - als Entzündungserreger.

Mikroskopisch: Gramnegative, lebhaft bewegliche Stäbchen. Variation in Form von Kurzstäbchen ohne Beweglichkeit.
 Blut-Nährboden: Keine Haemolyse.
 Endo-Nährboden: Flache, zarte, durchsichtige Kolonien, bei der Variation konvex saftig.
 Biochem. DD: S. kleine bunte Reihe.

10. *Staphylococcus albus* (*St. epidermidis*)

Dieser Keim, auch *Mikrococcus epidermidis* genannt, gehört zu der Gattung *Mikrococcus*, einer Gruppe von grampositiven, in unregelmäßigen Haufen liegenden Kokken, die ubiquitär weiterverbreitete Saprophyten darstellen, von denen einige auch pathogen wirken können. Über die Problematik dieser Keime bei der Diagnose HWI haben wir schon gesprochen. Ebenso ist die klinische Bewertung schwierig sowie die Beurteilung der Pathogenität bzw. Virulenz eines Stammes dieser Gattung, da keines der kulturell-biochemischen Merkmale für sich allein als sicherer Anhaltspunkt für die Pathogenität anzusehen ist. Im Sinne einer Toxizität können mit dieser eben genannten

Einschränkung folgende Untersuchungen verwertet werden (Hallmann 1960): Positive Plasmakoagulase-Reaktion, Mannit und Laktose-Vergärung, Nachweis Alpha-Haemolyse gegenüber Kaninchenblut, Tierversuch. Da aber nur ein Zentrallabor genau diese Untersuchungen vornehmen kann, haben wir uns nach Lindemann (1960) sowie Hallmann (1961) auf folgende Merkmale zur Diagnose *Staphylococcus albus* beschränkt:

Mikroskopisch:	Grampositive Kokken in unregelmäßigen Haufen.
Blut-Nährboden:	Mittelgroße, erhabene Kolonien (ohne Haemolyse). Grau oder häufig ausgesprochen weiß.
Endo-Nährboden:	Kein Wachstum.
Beurteilung:	Das Wachstum auf Blutplatte in Verbindung mit dem Gram-Präparat genügt meist zur Gattungsdiagnose.

Zur Differentialdiagnose gegen *Staphylococcus aureus* sind folgende Merkmale heranzuziehen:

Nachweis der fehlenden Farbstoffbildung:

Bewachsene Kulturschalen einige Stunden in Zimmertemperatur unter Lichteinwirkung lassen. Die Eigenfarbe der Kolonie läßt sich dann am besten beurteilen, wenn man mit einer Öse einige Kolonien zusammenstreicht und die Öse gegen einen weißen Hintergrund hält.

Beurteilung:	Bei porzellanweißer Farbe = weißwachsende Staphylokokken (Auf die Verwechslung mit Sarcinen haben wir hingewiesen).
--------------	---

Nachweis der Koagulase-negativen Eigenschaft:

Darunter versteht man eine Abwandlung des Verklumpungstestes nach Cadnes-Graves - Hallmann, den Lindemann folgendermaßen beschreibt: Auf einem nicht-entfetteten Objektträger wird ein Tropfen Citratplasma (Menschencitratblut) gebracht und darin möglichst homogen ein Klümpchen Bakterien verteilt. Die Kontrolle erfolgt mit einem Kochsalztropfen, in dem ebenfalls ein Klümpchen Bakterien verteilt wird.

Beurteilung:	Stabile homogene Suspension = Koagulase-negative Staphylokokken.
--------------	--

Flagellaten

11. *Trichomonas vaginalis*

In der Gruppe der Flagellaten ist der o. g. Vertreter wesentlich, da er im Vaginalsekret sowie bei akut oder chronischen Genitalentzündungen zu finden ist. Im Urin teils als äußere Verunreinigung, teils infolge direkter Harnröhreninfektion, auch beim Mann. Die Differentialdiagnose erfolgte entsprechend dem charakteristischen mikroskopischen Bild.

Urinpathogene Keime

I -IV Familie Enterobacteriaceae mit den Gattungen:

Escherichia, *Klebsiella* - *Aerobacter*, *Proteus*.

Familie der Pseudomonaceae mit der Gattung:

Pseudomonas.

Um unsere Fehlerquote bei der qualitativen Keimdiagnostik herabzusetzen, haben wir die grobe Einteilung Lindemann's benutzt. Der Autor differenziert nur *Escherichia coli*, *Proteus* sowie *Pseudomonas aeruginosa* und faßt die übrigen Gattungen unter dem Sammelbegriff "coliähnliche Keime" zusammen.

Einen Teil der Kulturen gramnegativer Darmkeime haben wir mit dem Eisenagar nach Kligler differenziert sowie nach der "Kleinen Bunten Reihe" biochemisch getrennt, wenn eine Einordnung mikroskopisch, kulturell und nach den Testergebnissen im Antibiotogramm nicht möglich erschien.

I *Escherichia coli*

Mikroskopisch:	Gramnegative, sporenlose, mehr oder weniger bewegliche Stäbchen von mittlerer Größe, plump, gerade geformt, abgerundet an den Ecken, kurz. Im Ausstrichpräparat findet sich oft Fadenbildung.
Blut-Nährboden:	Grauweiß, manchmal schleimige Kolonien. Beta-Haemolyse möglich.
Endo-Nährboden:	Meist rote Kolonien, undurchsichtig, fuchsin-glänzend. Der Nährboden ist gerötet.

Zur Beta-Haemolyse auf Blut-Nährboden:

Man findet diese Haemolyse bei den Coli-O-Gruppen 2, 4 und besonders oft bei O₆ angeblich als Zeichen größerer Toxizität. Es wäre aber falsch,

aus fehlender Haemolyse auf Nichtpathogenität eines Stammes schließen zu wollen, wenn auch zugegeben werden muß, daß die bei Cystitis und Pyelitis nachweisbaren Colikeime haemolisierende Eigenschaften erkennen lassen. Hallmann (S. 193).

II *Escherichia freundii* und *Paracolibakterien*

Diese Vertreter der Coligruppe können ebenfalls pathogen sein. Die Zuordnung der Paracoligruppe haben wir schon besprochen. Die Abtrennung der *Escherichia freundii* erfolgte im Zweifelsfalle mit Kligler-Agar und "Kleiner Bunter Reihe".

Aerobacter aerogenes

Diese Keime können mit *Klebsiella pneumoniae* nach Kaufmann in der Gattung *Klebsiella* zusammengefaßt werden, da beide Gruppen bakteriologisch identisch sind und sich lediglich hinsichtlich ihres Fundortes unterscheiden. Es sind ubiquitär vorkommende Keime, die im Intestinaltrakt anzutreffen sind und bei Einwanderung in den Urogenitaltrakt als Krankheitserreger wirken.

Mikroskopisch:	Gramnegative, sporenlose Stäbchen, plump, dick, fast kokkoid, von einer Schleimkapsel umgeben und unbeweglich. Gelegentlich fadenartige Gebilde.
Blut-Nährboden:	Grau, meist schleimig, ohne Haemolyse.
Endo-Nährboden:	Rosarot, schleimige, feuchtglänzende Kolonien, rund und dick, fast halbkugelig mit der Neigung zum Zusammenfließen.

III *Proteus*

Diese Gattung findet sich ubiquitär als aerobe Fäulniserreger mit der Möglichkeit pathogener Eigenschaften in entsprechender Umgebung. Wir haben die vier biochemisch voneinander abgrenzbaren Gruppen nicht unterschieden (*Proteus vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*). Ebenso wurde *Proteus inconstans* = *Providencia providenciae* nicht aufgeführt. Das Problem bei diesen Erregern ist die genaue quantitative Keimzahlbestimmung, da man zwei verschiedene Kulturformen unterscheidet:

Reine O-Form (ohne Beweglichkeit) oder OH-Form mit unterdrücktem H-Antigen, die nicht schwärmen, sondern in Form üblicher kompakter Kolonien wachsen.

H-Form (Normalform) mit dem Antigen H, die von der Impfstelle ausgehend über die gesamte Agaroberfläche hauchartig ausschwärmen und einen Rasen bilden.

Lüders empfiehlt den Gassner-Nährboden (Dreifarbenagar) Hallmann (S. 133), der das Schwärmen der Proteusbakterien hindert und somit auch eine semiquantitative Keimzahlbestimmung erlaubt, die rein quantitativ nur mit dem Gußplattenverfahren zu beurteilen wäre. Wir haben keine Gassner-Platten benutzt, sondern den normalen Endoagar entsprechend der Kreuzstrichmethode beimpft. Konnte das Wachstum der H-Form entsprechend der vier Felder nicht unterschieden werden, so haben wir erneut auf eine Endoplatte Urin ausgesät. Die Platte wurde vorher durch 1/2 cm breite Spalten in vier Flächen aufgeteilt. Das Beimpfen erfolgte entsprechend der Kreuzstrichmethode und eine Beurteilung war meistens möglich, da ein Überspringen der Spalten durch die Proteuskeime nicht immer erfolgte.

Mikroskopisch:	Gramnegative Stäbchen von stark wechselnder Länge und Dicke, sporenlos (Die im "hängenden Tropfen" zu unterscheidende Beweglichkeit der O- und H-Form wurde nicht geprüft).
Blut-Nährboden:	Schwache bis deutliche Haemolyse.
Endo-Nährboden:	H-Form; Hauchartig in mehreren, terrassenförmigen, baumringartigen konzentrischen Zonen schwärmende Kolonien (Die Verwechslungsmöglichkeit z.B. mit <i>Bac. alvei</i> wurde bei der Besprechung dieses Keimes angeführt). O-Form; Durchsichtige, scharf begrenzte Kolonien.
Geruch:	Beide Formen besitzen einen ammoniakalischen bzw. spermaähnlichen Geruch.

IV *Pseudomonas aeruginosa* = *B. pyocyaneus*

Die Gattung der *Pseudomonas*arten ist ubiquitär.

Mikroskopisch:	Gramnegative, schlanke, zarte Stäbchen.
Blut-Nährboden:	Graugrüne Kolonien, meist Beta-Haemolyse.
Endo-Nährboden:	S-Form; feuchtglänzender Rasen. R-Form; flache, trockene randgezackte (Füßchen) Kolonien. Der Nährboden zeigt grünliche Fluoreszenz.
Geruch:	Fruchtig, säuerlich, nicht unangenehm, fast lindenblütenartig.

Weitere Differenzierung

Farbstoffbildung

Die Keime bilden ein gelbgrün fluoreszierendes oder ein blaues Pyocyanin, das chloroformlöslich ist und nach Lindemann (S. 90) folgendermaßen nachgewiesen werden kann:

1. Einer im Bouillon überimpften Kolonie wird nach einem Tag Bebrütung und nach einem Tag Aufenthalt bei Zimmertemperatur im Tageslicht 1 ml Chloroform hinzugefügt und geschüttelt. Bei Anwesenheit von Pyocyanin wird das Chloroform deutlich blau.
2. Auf eine isoliert stehende Kolonie einer 24 bis 48ständigen Agarkultur tropft man mittels Pipette einen Tropfen Oxydase-Reagens. Im positiven Falle tritt sofort oder nach einigen Minuten Farbänderung ein über rosa zu rostfarben bis schwarzbraun.

V Staphylococcus aureus

Wir haben eben auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose zwischen Staphylococcus albus, den Koagulase-negativen und Staphylococcus aureus, den Koagulase-positiven Staphylokokken hingewiesen. Beide können sie saprophytär auf der Haut vorkommen. Der Staphylococcus aureus aber ist der pathogene Hauptvertreter der Gattung Mikroccoccus.

Mikroskopisch:	Grampositive kleine Kokken in unregelmäßigen Haufen.
Blut-Nährboden:	Glatte, gewölbte oder flache, ungefähr 2 mm große, meist Farbstoff bildende relativ undurchsichtige goldgelbe Kolonie. Die Betahaemolyse ist nicht obligat, oft erst nach 48 Stunden feststellbar.
Endo-Nährboden:	Kein Wachstum.

Weitere diagnostische Merkmale, die im einzelnen bei der Diagnose des Staphylococcus albus beschrieben wurden:

1. Nachweis der Farbstoffbildung.
2. Nachweis der Plasmakoagulase.

Streptokokken

Die genaue Einteilung der Streptokokken, die nach Hallmann heute aufgrund der serologischen Gruppen- bzw. Typendifferenzierung erfolgt,

beansprucht biochemische und serologische Differenzierungsmöglichkeit. Wir mussten uns deswegen auf einfache Unterscheidung der human-medizinisch wichtigen Stämme beschränken, nämlich nach ihrem Verhalten auf Blutagar. Zur Abgrenzung der serologischen Gruppe A wurde der Bacitracin-Test verwendet.

Hallmann, Lindemann; Difco-Manuel. Die mikroskopische Differenzierung der apathogenen und pathogenen Formen ist ebenfalls nicht eindeutig, da die Kettenbildung uneinheitlich ist und Involutionsformen in Kulturpräparaten vorliegen können. Eine Kettenbildung pflegt aber deutlich bei Züchtung in flüssigem Nährboden aufzutreten (Hallmann).

Prüfung des Haemolysierungsvermögens mittels Blutplatte:

- | | |
|--------------------------------|--|
| Beta-Haemolyse: | Bei durchscheinendem oder reflektiertem Licht breite haemolytische Zone, Übergangszone, unveränderter Blutagar. |
| Alpha ₁ -Haemolyse: | Zwischen Alpha- und Beta-Typ der Haemolyse: Nur bei Lupenbetrachtung nach 24 Stunden zu sehen. Die für Alpha charakteristischen Erythrozyten-Zone fehlt. |
| Alpha-Haemolyse: | Graugrünlich verfärbte Zone unmittelbar um die Kolonie. Ungehellter Ring ohne Blutfarbstoff und Erythrozyten, Übergangszone, Blutagar. |
| Gamma-Haemolyse: | Keine sichtbaren Veränderungen des Blutagars. |

Beurteilung der Haemolyse:

Nach Hallmann ist der auf der Blutplatte nachweisbare Haemolysecharakter allein noch kein sicherer Maßstab für den Pathogenitätsgrad des Erregers, da 3 - 4 % der Gruppe A lediglich eine Vergrünung aufweisen. Ebenso ist die *Salivarius-viridans*-Gruppe ein Sammelpf für alle mehr oder weniger vergrünend wachsenden Stämme, die aber hinsichtlich der pathogenetischen Wertigkeit unterschiedlich sind. Auf das Problem der Enterokokken haben wir in der Einleitung schon hingewiesen.

Einteilung der menschenpathogenen Streptokokken nach ihrem Haemolysierungsvermögen:

Serolog. Gruppe	Hauptvertreter beim Menschen	Hämolysse bzw. Vergrünung auf Blutagar	Menschen-pathogenität
A	Sc-pyogenes	Hämolysse, mitunter Vergrünung	hochpathogen
B	Sc-agalactiae	Hämolysse ? Vergrünung	gelegentlich pathogen
C	Sc-humanus C	Hämolysse	pathogen
D	Enterokokken	Indifferent, Vergrünung, mitunter Hämolysse	wechselnd pathogen
keine Gruppe	Salivarius-viridans - Gruppe	Vergrünung indifferent	wechselnd pathogen

Die Tabelle wurde aus Lindemann (S. 54) entnommen.

Bacitracin-Test:

Es handelt sich um einen Blättchen-Test, wie er zur Sensibilitätsprüfung der Keime gegenüber Antibiotika benutzt wird. Er beruht auf der Aktivität gewisser Antibiotika, besonders des Bacitracins gegenüber Streptokokken gerade der serologischen Gruppe A. Er dient so innerhalb der Beta-haemolysierenden Streptokokkengruppe zur Abgrenzung der wegen ihrer Menschenpathogenität in erster Linie bedeutungsvollen A-Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*). Wir haben diesen Blättchen-Test mit Bacto-Differentiation Disko Bacitracin durchgeführt. Stämme mit Hemmzonen (nach 24 Stunden bei 37 Grad Celsius Bebrütung) gelten als empfindlich und somit als Streptokokken A, ohne Hemmzone als Nicht-A-Streptokokken. Die Fehlerbreite nach Hallmann soll sich in beiden Richtungen auf 2 - 3 % beziehen.

VI Streptokokken der serologischen Gruppe A = *Streptococcus pyogenes*

Mikroskopisch:	Grampositive, sporenlose, unbewegliche, ungeißelte, feine Kokken in verschiedenen langen Ketten gelagert. Haufenlagerung möglich. Oft liegen sie einzeln oder zu zweien nebeneinander. Bei der Mukosusform ist Kapselbildung möglich.
Blut-Nährboden:	Winzig kleine, durchsichtige, weißlich graue, später eventuell gelbliche Kolonien. Beta-Haemolyse mit großem glasklarem Hof im durchscheinenden Licht. Bei Mukosusform schleimiges Wachstum.
Endo-Nährboden:	Kein Wachstum.
Differenzierung:	Beta-Haemolyse. Bacitracin-Test.

VII Streptokokken der serologischen Gruppe D = Enterokokken

Nach Hallmann handelt es sich hierbei um eine Zusammenfassung einer Reihe biologisch nicht einheitlicher Streptokokken, die sich durch besondere Resistenz auszeichnen und serologisch zur Gruppe D gehören. Da die Haemolyse unterschiedlich, ist die Diagnose nicht einfach. Nach Lindemann wird man aber keinen groben Fehler begehen, wenn man auf Grund der Herkunft (Urin), des direkten Ausstriches und der Wuchsform auf Blutplatte die Diagnose Enterokokken stellt.

Mikroskopisch:	Grampositive, meist ovale bis langzottenförmige Kokken.
Blut-Nährboden:	Kleine, weißliche, meist ahaemolytische Kolonien. <i>Streptococcus faecalis</i> Alpha-Haemolyse möglich. <i>Str. glycerinaceus</i> = Gamma-Haemolyse. <i>Str. liquefaciens</i> = Gamma-Haemolyse. <i>Str. zymogenes</i> = Beta-Haemolyse. <i>Str. divans</i> = Beta-Haemolyse.
Differenzierung:	Siehe Antibiotogramm.

VIII Streptokokken ohne Gruppenantigen

= Salivarius - viridans-Gruppe:

Diese Gruppe ist serologisch ohne Gruppenantigen, und der Hauptvertreter ist der *Streptococcus salivarius*. Wahrscheinlich ist er mit dem sogenannten *Streptococcus viridans* identisch. Diese Gruppe wird durch ihre große Empfindlichkeit und schwere Anzüchtbarkeit besonders charakterisiert.

Mikroskopisch:	Grampositive, rundliche, in 3 - 6er Ketten liegende Kokken.
Blut-Nährboden:	Langsames Wachstum der Kolonien. Diese sind zart festsitzende, zuerst farblose, dann graugrünliche bis grünschwarze Punkte, die schließlich Stecknadelkopfgröße erreichen. Ihr Hof ist grünlich schwarz.
Differenzierung:	Siehe Antibiotogramm.

Prüfung der Bakterien-Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika (Antibiogramm)

Wir haben uns auf die qualitative Untersuchungsmethode = Platten-Diffusions-Inhibitionstest (Blättchentest) beschränkt. Er gilt heute in seinem Ergebnis als praktisch ausreichend, die Durchführung ist einfach und die Befunde sind bei einiger Übung leicht zu erkennen. Die quantitative Methode ist wesentlich umständlicher in der Durchführung. Zudem ist sie nach Lange (1961) nicht unbedingt notwendig. Sie gibt sowohl Auskunft über die Wachstumshemmende und auch bakterizid wirkende Konzentration eines Chemotherapeutikums, aber man erhält erstens keinen genauen Hinweis für die zur Therapie notwendige Dosishöhe, zweitens können außer den Penicillinen alle anderen Antibiotika nicht beliebig hoch dosiert werden.

Das Ergebnis des Antibiogramms wird als Grundlage einer gezielten Chemotherapie benutzt. Hier aber soll erwähnt werden, daß mit Hilfe des Antibiogramms eine Keimdifferenzierung möglich ist. Da bei einigen Bakterienarten die Empfindlichkeit gegen bestimmte Chemotherapeutika verhältnismäßig konstant ist, ergibt sich z. B., daß *Escherichia coli* gegen Binotal empfindlich ist, während *Aerobacter aerogenes* nur gelegentlich Binotal empfindlich ist. In der folgenden Tabelle sollen einige Beispiele zur Keimdifferenzierung durch das Antibiogramm aufgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, ob und welche Chemotherapie vorangegangen ist. Antibiotische Behandlung kann Veränderung der Bakterienresistenz verursacht haben, was nach Mörsner als sekundär erworbene Resistenz bezeichnet wird. Die folgende Tabelle gibt die augenblicklich Resistenzlage der urinpathogenen Keime an, wie sie von verschiedenen Kliniken berichtet werden. Fuchs T. und Gutensohn (1965), Fuchs (1966), Ritzerfeld (1966). In der senkrechten Spalte sind die Keime, in der horizontalen die Chemotherapeutika angegeben, gegen die wir eine Empfindlichkeit geprüft haben. + bedeutet Empfindlichkeit des Keims gegen das entsprechende Chemotherapeutikum. (+) bedeutet schwach empfindlich, - resistent. Mit einem Kreis werden jene Resistenzlagen hervorgehoben, die ein differentialdiagnostisches Merkmal zwischen morphologisch und mikroskopisch ähnlich aussehenden Keimen darstellt. Allgemeine Besonderheiten der Keime, die sich im Antibiogramm zeigen, werden kurz beschrieben (Tabelle A).

Beschreibung des Vorgangs

Beim qualitativen Blättchentest werden mit verschiedenen Antibiotika getränkte Papierscheiben, neuerdings auch Tabletten, auf einen festen Nähr-

boden gelegt, der mit dem zu prüfenden Keim gleichmäßig beimpft ist. Die Chemotherapeutika diffundieren in den Agar und lassen das Auswachsen der Keime zu Kolonien zu, wenn der Stamm resistent ist. Je nach Empfindlichkeit des Stammes aber bilden sich verschieden große Hemmhöfe, deren Durchmesser mit Hilfe eines Stechzirkels oder Zentimetermaßes von der Testblättchenmitte aus in mm gemessen wird. Wir haben den Radius mit Lineal gemessen.

TABELLE A

	Binotal	Baycillin	Chloram- phenicol	Strepto- mycin	Terra- mycin	Furadantin	Nogram	Colistin	Baci- tracin
<i>Escherichia coli</i>	⊕		+	+	+	+		(+)	+
Coliartige Bakterien "Coliforme"				+				+	
<i>Aerobacter aerogenes</i>	⊖	-		+	-(+)	(+)		+	
		resistenter als <i>Coli</i> , gelegentlich Binotal empfindlich							
<i>Proteus</i>	+	+	(+)	+	-	(+)		⊖	
		als einziger 2- Colistin resistent							
<i>Pyocyanus</i>			+	(+)	(+)-	(+)		⊕	
		hochresistent, meist gegen Colistin empfindlich							
<i>Streptoc. pyogenes</i>	+					(+)		-	⊕
		Bacitracin empfindlich, hochgradig Penicillin empfindlich							
Enterokokken	(+)	⊖	(+)	(+)	(+)	(+)		-	(+)
		im Gegensatz zu allen anderen Streptokokken Penicillin resistent							
<i>Salivarius viridans</i> Gr.	+	+	+	+	+	+		-	(+)
		Große Empfindlichkeit, schwere Züchtung							
<i>Staphyloc. aureus</i>	+	-(+)	+	+	+	+		-	(+)
<i>Staphyloc. albus</i>		+	+	+	+	+		-	
		nicht konstant							
- = resistent	(+)	= schwach empfindlich	+	= empfindlich	○	= zur qualitativen Differentialdiagnose der Keime verwendet			

Bewertung

Die Ergebnisse wurden eingeteilt in: resistent, schwach empfindlich, empfindlich.

Chemotherapeutika, bei denen sich kein Hemmhof gebildet hatte, wurden von der therapeutischen Verwendung ausgeschlossen. Wir haben schon besprochen, daß in vivo oft keine Resistenz gegen ein Mittel besteht, obwohl sie im Antibiogramm nachgewiesen wurde. Von den wirksamen wurden, wenn möglich, die empfindlichsten je nach ihren pharmakokinetischen und toxischen Eigenschaften zur Therapie ausgewählt.

Fehlermöglichkeiten

Die Fehlermöglichkeiten dieser Methode bestehen in der wechselnden Größe der Hemmhöfe, die von der Diffusionsgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums und Faktoren des Nährbodens beeinflusst werden.

1. Beeinflussung der Hemmhöfe durch den Nährboden:

Empfohlen wird Blutagar in möglichst konstanter Zusammensetzung und konstanter Schichtdicke, da sich vor allem bei Sulfonamidtesten indirekte Antagonisten bei ungeeigneter Zusammensetzung bilden und das Ergebnis beeinflussen und eine wechselnde Schichtdicke die Diffusionsgeschwindigkeit beeinträchtigt.

2. Beeinflussung der Hemmhöfe durch wechselnde Keimdichte:

Um eine konstante Einsaatdichte zu erhalten, empfiehlt Hallmann und Lindemann eine Vorkultur in Traubenzuckerbouillon anzulegen. Nach 16 - 18 Stunden Bebrüten soll eine ziemlich konstante Keimzahl im Bouillon eintreten.

3. Reinkulturen:

War in den Primärkulturen schon ein Mischinfekt festzustellen, haben wir getrennte Bouillonkulturen angelegt. Zeigte sich der Mischinfekt erst beim Antibiogramm, so wurde erneut vom Ausgangsmaterial ausgehend eine Trennung versucht, wenn die einzelnen Gemischkomponenten zukommenden Hemmhöfe nicht unterschieden werden konnten.

Eigene Untersuchungsmethode

Im folgenden soll der Gang der eigenen Untersuchungsmethode dargestellt werden. Die Grundlagen der allgemeinen bakteriologischen Technik finden sich bei Lindemann (1961), Hallmann (1961) und Habs (1957). Bezüglich des dazu notwendigen Instrumentariums verweisen wir ebenfalls auf Habs. Um den praktischen Gang der Durchführung nochmals zu sehen, habe ich einige Tage das Hygiene-Institut Heidelberg besucht.

Im einzelnen handelt es sich bei der bakteriologischen Untersuchung des Harns um vier verschiedene Arbeitsgänge.

Der erste betrifft die Gewinnung des Harns, der zweite dient zur quantitativen Keimzahlbestimmung, der dritte zur qualitativen Keimdiagnostik. Der vierte Arbeitsgang stellt die Testung der Empfindlichkeit der Keime gegen Chemotherapeutika (Antibiogramm) dar. Die theoretischen Grundlagen hierzu wurden im vorausgegangenen Teil beschrieben.

Um einen Überblick über den Ablauf dieser Arbeitsgänge zu erhalten, haben wir sie im folgenden tabellarisch zusammengestellt.

Mid-stream -Methode Morgenurin	12 ccm Urin	Harngewinnung
Beimpfung einer Bouillon	Beimpfung eines Blut- und Endo-Agars nach der Kreuzstrichmethode	Gram-Präparat Sediment Morgenurin
Bebrüten bei 37° 24-32 Std. lang, auch 48 Std. Feste Nährböden mit Deckplatte nach unten.	Beurteilung der Morphologie der gewachsenen Kolonien	Quantitative Keimzahlbestimmung
	beim gramnegativen Stäbchen weitere Differenzierung: Kleine Bunte Reihe, Kligler Agar, Oxydasereaktion	Gram-Präparat Morgenurin + Gram-Präparat aus Kultur
Bei Reinkulturen Oberflächenaussaat auf Blutplatte; Blättchentest. 18-24 Std. bei 37° (Deckplatte nach oben) Antibiogramm		Qualitative Keimdiagnostik
		Empfindlichkeit der Keime gegenüber Chemotherapeutika

Diagnose der Bakteriurie = HWI
Pyelonephritis
und Diagnose
des Erregers

Die bakteriologische Untersuchung beginnt somit mit der Gewinnung des Harns. Es handelt sich dabei um die Abnahme des Morgenharns nach der Mid-stream-Methode. Die Begründung findet sich auf S. 17. Hier folgt die Beschreibung der Methode.

Uringewinnung nach der Mid-stream-Methode:

Wir haben ein Reagenzglas mit einem Filzbausch verschlossen und sterilisiert. Der Patient, dessen Urin untersucht werden sollte, wurde aufgefordert, den äußeren Genitalbereich ohne Desinfektionsmittel, nur mit Seife, zu säubern. Er durfte das Reagenzglas nur am Namen tragenden Pflaster anfassen. Beim Entfernen des Filzbauschs mußte er darauf achten, den ins Glasinnere reichenden Teil nicht zu berühren. Dies war möglich, indem der Filzbausch mit der Rückseite der Hand zwischen kleinem und Ringfinger eingeklemmt wurde. Bei älteren und dazu unfähigen Patienten haben wir das Reagenzglas selbst gehalten. Die mittlere Portion des Urins wurde dann im Reagenzglas aufgefangen.

Am gleichen Morgen oder am Tage zuvor mußte der Patient 12 ccm Harn abgeben, die zur mikroskopischen Routineuntersuchung des Sediments benutzt wurden. Diskussion und Beschreibung S. 13.

Der zweite Arbeitsgang dient dann zur quantitativen Keimzahlbestimmung. Hierzu muß der nach der Mid-stream-Methode gewonnene Harn innerhalb von 1 bis 2 Stunden weiter verarbeitet oder, wenn dies nicht möglich ist, im Eisschrank aufbewahrt werden. Im einzelnen umfaßt er die Beimpfung eines Blut- und Endoagars nach der Kreuzstrichmethode (S. 12 f.), Anfertigung eines Grampräparates sowie die mikroskopische Untersuchung des Sediments. Nicht zur quantitativen Keimzahlbestimmung, sondern als Grundlage für das Antibiotogramm und somit auch zur qualitativen Keimbestimmung, haben wir zur gleichen Zeit eine Bouillon beimpft. Die hierzu benutzten festen und flüssigen Nährböden seien kurz beschrieben.

Endo-Agar:

Dieser dient zur Differenzierung und Kultivierung der gramnegativen Darmbakterien, und zur Abtrennung der grampositiven Kokken, die in ihrem Wachstum stark gehemmt werden. Er ist ein selektiver Nährboden, der Laktose enthält und deren Abbau durch Rotfärbung eines Indikatorsystems anzeigt. Rotgefärbte Platten wurden von uns nicht weiter verwendet.

Blut-Agar:

Er dient zur Differenzierung der grampositiven Kokken, da der Zusatz von Blut im Nähragar günstig für anspruchsvolle Keime ist und als Indikator für die Bildung von Haemolysinen wirkt. Gramnegative Stäbchen sind meist an der Koloniefarbe (grau) schon gut zu erkennen. Ebenso wurde er von uns zur Austestung der Antibiotika benutzt.

Bei diesen festen Nährböden ist darauf zu achten, daß ihre Oberflächen nicht feucht sind und man muß sie gegebenenfalls im Brutschrank vor der Verwendung trocknen.

Traubenzuckerbouillon:

In der Bouillon wachsen alle weniger anspruchsvollen Keime, nicht aber Pneumokokken. Man kann sie zur Anreicherung benutzen, was aber nach der neuen Beurteilung der HWI mit Hilfe der quantitativen Methode nicht unbedingt erwünscht ist. Wir haben 0,2%ige Traubenzuckerbouillon benutzt zur Unterstützung der qualitativen Keimdiagnostik, vor allem aber, um ein konstantes Wachstum zur Prüfung der Bakteriensensibilität zu erhalten.

Thioglycolat-Bouillon:

Dieser Nährboden eignet sich zur simultanen Anzucht von Aerobien als auch Anaerobien. Man verwendet diesen Nährboden in den meisten Instituten als Anreicherungsmilieu im Varia-Labor, das bedeutet also, daß man bei Unkenntnis des Erregers mit diesem Nährboden die Möglichkeit hat, beide Keimarten gleichzeitig zu erfassen.

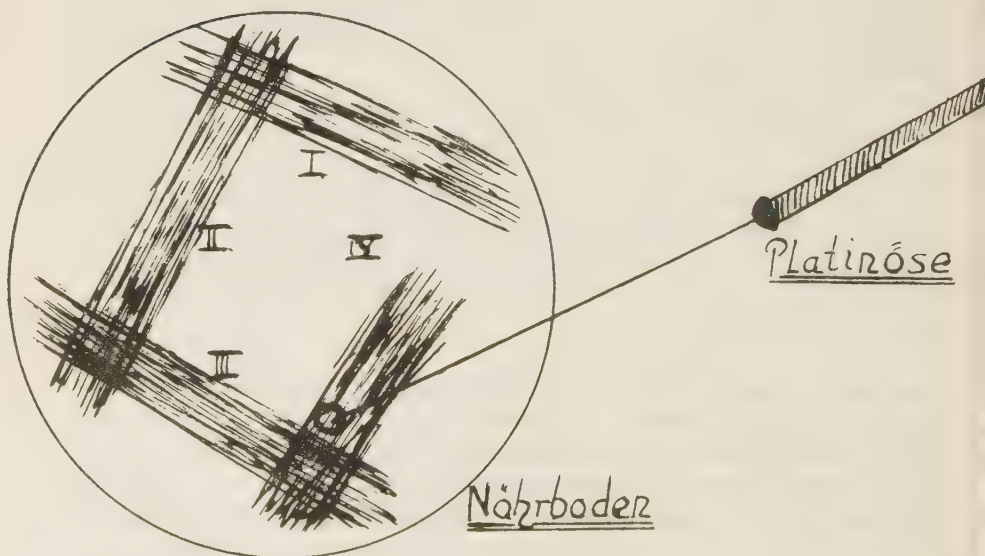
Die Aerobier wachsen normal im oberen Drittel des Röhrchens, während die Anaerobien entweder als Bodensatz oder in der unteren Röhrchenhälfte wachsen.

Auffallend ist gerade bei Streptokokken und anderen fakultativen Anaerobien das fadenförmige Durchwuchern der anaeroben Zone. Der Nährboden ist in diesem Falle von unterschiedlich langen Wachstumsschlieren durchzogen. Bereits dadurch kann man schon auf das Vorhandensein von Streptokokken oder z. B. Enterokokken schließen.

Das Beimpfen dieser Nährböden mit Morgenharn erfolgte mit Platinösen mit 3,5 mm Ösendurchmesser. Sie wurden vor und unmittelbar nach dem Gebrauch ausgeglüht und stehend aufbewahrt. Als erstes wurde nach vorhergehendem Abglühen des Randes des Harnreagenzröhrchens eine volle Platinöse Harn in die Bouillon verimpft. Hierbei ist darauf zu achten, daß beim Öffnen des Bouillon-Röhrchens der Stopfen nicht verunreinigt wird.

Ich habe deswegen das Röhrchen in der rechten Hand gehalten und den Stopfen mit der linken Hand folgendermaßen entfernt. Er wurde zwischen dem gestreckten vierten und fünften Finger der linken Hand herausgezogen, so daß der sterile, ins Röhrchen reichende Teil am Handrücken abstand. Zum Abglühen der Öffnung, was vor und nach dem Beimpfen erfolgte, konnte ich das Röhrchen in der rechten Hand halten. Zum Überimpfen, wobei beachtet wurde, daß die Glaswand oberhalb des Nährmediums nicht mit der infizierten Platinöse berührt wurde, habe ich das Röhrchen in der linken Hand gehalten.

Blut- und Endoagar wurden entsprechend der Kreuzstrichmethode beimpft. Nach vorherigem Abglühen des Randes des Harnreagenzröhrchens, habe ich im Gegensatz zu dieser Beschreibung nur Blut- und Endoagar beimpft. Hierzu wurde eine volle Platinöse Harn in Form eines 1 cm breiten und 3 cm langen Streifens auf Blutagar ausgestrichen. Danach habe ich die Platte um 90 Grad gedreht und mit ausgeglühter Platinöse einen ebenso großen Streifen ausgestrichen, der den ersten am Ende rechtwinklig überschneidet. Diesen Vorgang wiederholte ich insgesamt viermal, so daß das Material in vier Streifen verdünnt wurde, wie es folgende Zeichnung zeigt.



Mit der gleichen Methode wurde dann die Endoplatte beimpft.

Nach dem Beimpfen wurden die Nährböden für 24 bis 32 Stunden, wenn nur langsames Wachstum bestand, bis 48 Stunden bei 37 Grad Celsius zum Bebrüten in den Brutschrank gestellt. Feste Nährböden müssen mit der Deckplatte nach unten bebrütet werden, um Störungen durch das Quetschwasser zu vermeiden.

Wiederum mit abgeglühter Platinöse und nach vorherigem Abglühen der Öffnung des Harnreagenzröhrchens wurden 1 bis 2 Ösen des Morgenharns auf einem Objektträger ausgestrichen und nach Gram gefärbt. Ich benutzte eine Abwandlung des amerikanischen Rezeptes nach Hallmann zur Färbung.

Lufttrocknen.

Hitze fixieren.

3 Minuten Färben mit Kristallviolett.

2 Minuten Färben mit Lugol'scher Lösung, nachdem mit dieser abgespült worden war.

Entfärben mit 94 %igem Äthylalkohol, bis keine Farbwolke mehr abging.

2 Minuten Färben mit Safraninlösung.

Abspülen mit Wasser.

Objektträger zwischen Filterpapierstreifen trocknen und bei hundertfacher Ölimersion mikroskopisch untersuchen.

Um nach diesem zweiten Arbeitsgang die Diagnose einer signifikanten Bakteriurie, d. h. einer Harnwegsinfektion stellen zu können, wurde das Bakterienwachstum auf Blut und Endo, das Grampräparat sowie das Sediment wie folgt bewertet:

Das Wachstum der Bakterien auf den festen Nährböden, die nach der Kreuzstrichmethode bestrichen sind, wurde nach den auf S. 12 f. angegebenen Maßstäben eingeteilt. Je nachdem, ob die zuerst ausgestrichene Seite oder zusätzlich die zweite, dritte oder vierte Bakterienwachstum zeigte, wurde es mit 1+ bis 4+ bezeichnet. 1+ sowie 2+ Wachstum, nach Habs und Blay einer Keimzahl unter 100 000 /ml Urin entsprechend, bezeichnen wir als "negativ". Es entspricht einer nicht signifikanten Bakteriurie. Dies bedeutet, daß eine Verunreinigung vorliegen kann, eine Harnwegsinfektion aber nicht sicher auszuschließen ist und Kontrolluntersuchungen erforderlich sind. 3+ sowie 4+ Wachstum nach Habs und Blay einer Keimzahl über 100 000 Keimen /ml entsprechend, wurde als "positiv" bezeichnet. Dies entspricht einer signifikanten Bakteriurie. War weder auf Blut und Endo oder im Bouillon ein Bakterienwachstum eingetreten, wurde die Harnkultur als

"steril" bezeichnet.

Das Grampräparat wurde zur Keimzahlbestimmung folgendermaßen bewertet: Finden sich nur wenige Keime, so kann, wie auf S. 14 besprochen, eine Keimzahl über 100 000 /ml, d.h. eine signifikante Bakteriurie angenommen und das Ergebnis als "positiv" beschrieben werden. Die qualitative Bewertung erfolgt in der Beschreibung des dritten Arbeitsganges. Finden sich dagegen keine Keime, so liegt die Keimzahl wahrscheinlich unter 100 000 Keimen/ml Harn oder der Harn ist steril. Dieses Ergebnis bezeichnen wir als "negativ".

Die mikroskopische Routineuntersuchung des Sediments war in der hiesigen Klinik in "vereinzelt", "mehrere" und "massenhaft" eingeteilt. Vereinzelt entsprach weniger als 15 bakterienartigen Gebilden /Gesichtsfeld und kann nach der auf S. 13 angegebenen Einteilung als "negativ" bezeichnet werden, da es einer nicht signifikanten Bakteriurie entspricht. Finden sich mehr als 15 bakterienartige Gebilde /Gesichtsfeld, so wurde dies als "mehrere" und war eine Einzelauszählung nicht möglich, als "massenhaft" notiert. Die beiden letzten Einteilungen haben wir wiederum als "positiv" bezeichnet, da eine signifikante Bakteriurie vorliegen kann.

Die Beurteilung erfolgte folgendermaßen:

1. Eine HWI wurde angenommen, wenn alle 3 Untersuchungsmethoden "positive" Werte ergaben, d.h. eine signifikante Bakteriurie vorlag.
2. Als nicht signifikante Bakteriurie, die eine HWI nicht eindeutig ausschließt, aber auch nicht beweist, wurden jene Ergebnisse bezeichnet, bei denen die Kreuzstrichmethode "negativ" ausfiel, auch wenn das Grampräparat und Sediment "positiv" waren.
3. Eine HWI wurde ausgeschlossen, wenn keinerlei Wachstum auf Blut- und Endo-Agar oder im Bouillon auftrat und das Grampräparat "negativ" war. Ein "positives" Sediment wurde nicht als Gegenbeweis angesehen.

Der dritte Arbeitsgang dient zur qualitativen Keimdiagnostik. Zu diesem Zweck werden die Keime nach dem Wachstum ihrer Kolonien auf festen und flüssigen Nährböden, nach ihren Gramverhalten und ihrer Morphologie im Ausstrichpräparat sowie nach ihrer Resistenzlage gegen Chemotherapeutika differenziert. Wie sich die Keime dabei verhalten, wurde speziell für jeden einzelnen Keim bzw. für die Bakteriengruppe auf S. 22 bis S. 33 beschrieben. Um nun die Wuchsform der Kolonien beurteilen zu können, benötigt man eine alleinstehende Einzelkolonie auf festen Nährböden. Nach Hirsch führt das Beimpfen der Platten nach der Kreuzstrichmethode aber meist zu einer so

starken "Verdünnung" der Aussaat, daß Einzelkolonien wachsen. War dies nicht eingetreten, so habe ich Kolonien auf eine weitere Platte überimpft und sie nach der Kreuzstrichmethode ausgestrichen. Einzelwachstum trat mit dieser zweiten Verdünnung immer auf. Diese Einzelkolonie habe ich dann nach ihrer Form, Größe, Farbe, Geruch sowie nach ihren Ansprüchen an die Nährbodenzusammensetzung beschrieben. Die Veränderungen des Nährbodens durch die Kolonie wurde ebenfalls beachtet und das Verhalten des Keimwachstums in flüssigen Nährböden notiert. Als zweites wurde das Gramverhalten und die Morphologie der Keime im Ausstrichpräparat beurteilt. Hierzu habe ich das zur quantitativen Keimzahlbestimmung angefertigte Ausstrichpräparat der Einzelkolonie ausgewertet. Um eine nicht zu dichte Lagerung der Bakterien auf dem Objektträger zu haben, wurde die abgeimpfte Kolonie in 1 Tropfen Wasser verdünnt ausgestrichen und mikroskopisch untersucht. Die Beschreibung erfolgte nach folgenden Abkürzungen:

Beurteilung und Einteilung der im Gram-Präparat gefundenen Keime:

Keime:

- 1 = Kokken
- 2 = Stäbchen
- 3 = Corynebakterien
- 4 = Fäden
- 5 = Sproßpilze

Lagerung:

- Ha = Haufen
- Ke = Ketten
- Sa = Paketkokken

Gramfärbung:

- + = positiv
- = negativ
- + = labil

Menge:

- A = reichlich
- B = spärlich
- C = sehr spärlich

Morphologie:

Dick, fein, fusiform, gekrümmt, kurz, lang, oval, lanzett, plump, rund, schlank zart, Kapsel.

Lagerung:

Diplo, endständig, Haufen, intrazellulär, Ketten, mittelständig, parallel, Semmelform, Tetraden, verzweigt.

Drittens dient zur qualitativen Keimdifferenzierung das Ergebnis des Antibiogramms, da einige Keime eine verhältnismäßig konstante Empfindlichkeit gegen bestimmte Chemotherapeutika besitzen. War es nun nicht gelungen,

hiermit die Keimart zu bestimmen, wurden weiter differentialdiagnostische Möglichkeiten herangezogen. So konnten die gramnegativen Stäbchen mit Hilfe der "Kleinen Bunten Reihe", des Kligler-Agars sowie der Oxydase-reaktion weiter differenziert werden. Fanden sich grampositive Kokken, konnte Farbbildung und Objektträgerkoagulation geprüft sowie der Bacitracintest durchgeführt werden. Diese Methoden sind weitgehend bei der Darstellung der Keime, zu deren Diagnose sie dienen, beschrieben.

Hier soll nur die Zusammenstellung der "Kleinen Bunten Reihe" erfolgen, ihre Beurteilung und die Beurteilung des Kligler-Agars. Die Art des Beimpfens unterscheidet sich nicht von der eines anderen flüssigen Nährbodens. Nur beim Kligler-Agar, bei dem es sich um ein "Schrägröhrchen" handelt, muß beachtet werden, daß zuerst die Schrägfläche in Zickzacklinien ausgestrichen wird und danach in die stehende Säule des Agars mit dem infizierten Platindraht eingestochen wird (Beurteilung Tabelle B).

Um das Arbeiten im Labor zu vereinfachen, habe ich tabellarisch nochmals die differentialdiagnostischen Kriterien der von uns untersuchten Keime zusammengefaßt.

In Tabelle C sind gramnegative, grampositive Stäbchen und Sporenbazillen angegeben. In der ersten Spalte findet sich ihr Gramverhalten, nach den auf S. 45 angegebenen Abkürzungen, In der zweiten Spalte ist das Aussehen der Kulturen auf Blut, in der dritten auf Endoagar kurz beschrieben. Die Unterscheidungsmerkmale im Kligler-Agar und in der "Kleinen Bunten Reihe" werden danach mit den auf S. 47 erklärten Abkürzungen angeführt. In der letzten Spalte finden sich weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten wie Oxydasereaktion und Antibiotogramm.

In Tabelle D werden grampositive Keime zusammengefaßt. In der ersten Spalte findet sich wiederum das Gramverhalten. Hinzu kommt die Art der Lagerung der Kokken oder ob es sich um Sarcinen handelt. In Spalte zwei wird das Aussehen der Kulturen auf Blutagar beschrieben. Da es sich um anspruchsvolle Keime handelt, ist ein Wachstum auf Endoagar kaum möglich. Spalte vier gibt weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten an. Spalte fünf die Resistenzlage der Keime, die zur Differenzierung benutzt werden kann.

TABELLE B

Kleine Bunte Reihe					
Kligler - Agar ohne Harnstoff	Indol Kovacs Hoffmann Rag.	Dextrose Gasbildung	Adonid	Harnstoff	KNO ₃ Gasbildung
g = gelb	+ = Ringbildung	+/- = Trübung	+ = gelblich	+ = violett-rot	+ = dunkelroter Farbumschlag
g = gelb		+/- = Gasbildung			Zusatzreagenz: Nitrit 1 = Sulfanil- Säure
+ = Gas					Nitrit 2 = Naphthyl- aminsäure
+ = schwarz					

TA BELLE C

Gram- Präparat	Blut-Agar	Endo-Agar	Klitgler	In.	Dex.	Ad.	Har.	KNO	Antibiogramm und Differentialdiagn. Merkmale
Escherichia Coli	2- grau-weiß Gel. Beta- Hämolyse	rot-Fuchsin- glanz	gg+ -	+	++	-	-	+	Binotal empfindlich
Escherichia freundii	2- grau-weiß	rot schleimig	gg++	-	++	-	-	+	
Paracolobactrum 2-	grau gel. Beta- Hämolyse	rot bis hell	rg+ -	+	++	-	-	+	(+)
Aerobacter aerogenes	2- grünlich schleimig	rosa schleimig	rg+ - (gg+ -)	- (+)	++	+	(+)	+	resistenter als Coli
Proteus vulgaris	2- OH-Form schwärmend O-Form Einzelkolo- nie	OH-Form schwärmend O-Form Einzel- kolonie	rg++	+	++	-	+	+	Geruch Colistin resistent

Die übrigen Gruppen wurden nicht getrennt.

Fortsetzung Tabelle C

Gram - Präparat	Blut -Agar Kultur	Endo-Agar	Kligler	In. Dex. Kleine Bunte Reihe	Ad. Har. KNO	Antibiogramm und Differentialdiagn. Merkmale
Pseudomonas aeruginosa	2 - grau-grünlich variante Beta Hämolyse	S-Form R-Form	r(r) - -	- - - -	- - - -	Geruch hochre- sistent colistin empfindlich Oxydase positiv
Alkaligenes faecalis	2 - grünlich	hell Konvex	rr - - (+)	- - - -	- - - -	Oxydase positiv
Flavobakterien	2 -		rg+ - -	- - - -	- - - -	Oxydase positiv
grampositive sporenlose Stäbchen	2+					
grampositive aerobe Sporen- bazillen	2+					

TABELLE D

Differenzierung der grampositiven Keime					
Grampräparat	Blutagar	Endoagar	Differential - Merkmale	Antibiogramm	
Staphylococcus aureus	1 + Ha goldgelb undurchsichtig Beta-Hämolyse Kleiner Hof große Kolonie	-	Koagulase positiv Farbstoffbildung	meist Penicillin resistent	
Staphylococcus albus	1 + Ha weiß-grau mit oder ohne Hämolyse grau weißlich	-	Koagulase negativ Farbstoffbildung		
Gaffky-tetragena	1 + Sa keine Hämolyse	-			
Sarcinen	1 + Sa ausgeprägte Eigenfarbe	-			
Streptococcus pyogenes	1 + Ke weißlichgrau Beta-Hämolyse kleine Kolonie großer Hof	-	Bacitracintest	hochgradig Penicillin empfindlich	
Enterokokken	1 + Ke klein weißlich, meist-anhämolytisch		Herkunft (Urin) Austrich Wuchsform	weniger Penicillin-empfindlich, fast resistent	
Salivarius viridans Gruppe	1 + Ke zart, festsitzend grün-schwarzer Hof durch Alpha-Hämolyse, langs. Wachstum	-			

Der vierte Arbeitsgang dient zur Prüfung der Empfindlichkeit der Keime gegen Chemotherapeutika. Der von uns hierzu benutzte Blättchentest wurde auf S. 34 beschrieben. Praktisch wird nach Anreicherung im Traubenzucker-bouillon eine Öse des keimhaltigen Materials auf Blutagar überimpft. Mit einem sterilen Glasspatel erfolgte das gleichmäßige Ausstreichen der Keime. Die Testplättchen wurden mit einer sterilen Pinzette einzeln kreisförmig auf die Agarplatte aufgelegt und leicht angedrückt. Um eine Verschmutzung zu vermeiden, wurde nach jedem Auflegen eines Testplättchens der Blutagar verschlossen. 18 bis 24 Stunden wurden die Platten bei 37 Grad Celsius mit dem Nährboden nach unten, so daß die Testplättchen oder Tabletten nicht herunterfallen konnten, bebrütet. Zu beachten ist, daß, wenn eine Mischkultur vorliegt, eine Unterscheidung im Antibiotogramm nicht immer möglich ist. Es muß dann versucht werden, eine Reinkultur zu erhalten, indem man von den, nach der Kreuzstrichmethode beim pften Blut- oder Endoplaten Einzelkolonien abimpft, um erneut ein Antibiotogramm anzulegen. Die Ablesung erfolgt nach folgender Einteilung:

Empfindlich	10 - 20 mm Hemmhofbildung
schwach empfindlich	5 - 10 mm Hemmhofbildung
nicht empfindlich (resistent)	unter 3 - 5 mm sowie keine Hemmhofbildung.

Mit diesen vier verschiedenen Arbeitsgängen, nämlich Uringewinnung, quantitative Keimzahlbestimmung, qualitative Keimdiagnostik und Antibiotogramm konnte die Diagnose HWI gestellt werden. Ebenso war durch diese Arbeitsgänge der die HWI verursachende Keim bzw. Keimart diagnostiziert und die zur Therapie benutzbaren Therapeutika ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden dann folgendermaßen eingeteilt:

1. Eine HWI wurde angenommen, wenn die drei Untersuchungsmethoden (Kreuzstrichmethode, Grampräparat des Morgenurins und mikroskopisches Ergebnis des Sediments) positive Werte ergaben, d.h. wenn eine signifikante Bakteriurie vorlag.
2. Als nicht signifikante Bakteriurie wurden jene Ergebnisse, bei denen die Kreuzstrichmethode "negativ" ausfiel, auch wenn das Grampräparat und das Sediment "positive" Werte ergaben, bezeichnet. Da es sich in unserem Krankengut um meist chronische, antibiotisch vorbehandelte Fälle handelt, wurde 1+ Wachstum nach der Kreuzstrichmethode ebenfalls als nicht signifikante Bakteriurie angegeben. Erst wenn der Vergleich mit dem klinischen Bild, das sich bei Patienten mit eindeutiger HWI fand, nicht für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion sprach, oder wenn eindeutig apathogene

Saprophyten vorlagen, wurde das bakteriologische Ergebnis als Verschmutzung angesehen. In diesen Fällen hielten wir eine antibiotische Behandlung für nicht notwendig.

3. Eine HWI wurde ausgeschlossen, wenn keinerlei Wachstum auf Blut- und Endoagar oder im Bouillon auftrat und das Grampräparat "negativ" war. Ein positives Sediment wurde nicht als Gegenbeweis angesehen.

Zusammenfassung dieser Einteilung:

Harnwegsinfektion (HWI)	= signifikante Bakteriurie (sign. BU)
Verschmutzung oder Verdacht auf HWI	= nicht signifikante Bakteriurie (nicht sign. BU)
Keine HWI	= steril.

Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen

In den vorhergehenden Kapiteln wurde die bakteriologische Grundlage der Harnwegsinfektion sowie die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen besprochen. Ich habe dann den Gang der eigenen Untersuchung eingehend geschildert. Diese hatte zu erweisen, ob bei 200 Patienten mit Nierentuberkulose eine unspezifische Harnwegsinfektion zusätzlich nachzuweisen war (Es sei vermerkt, daß in manchen Fällen der Harn mehrmals bakteriologisch untersucht werden mußte, so daß sich unsere Ergebnisse aus ungefähr 300 bakteriologischen Untersuchungen ableiten). Die Unterteilung der bakteriologischen Ergebnisse wurde auf S. 51 u. 52 beschrieben und sei hier nochmals zur besseren Übersicht angegeben:

<u>sign. BU</u>	<u>nicht sign. BU</u>	<u>steril</u>
signifikante Bakteriurie = HWI	nicht signifikante Bakteriurie = Ver- schmutzung oder Verdacht auf BU (HWI)	keine HWI

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse der Harnuntersuchungen von 200 Patienten nach dieser Unterteilung angegeben.

Anzahl der Fälle:	200
(in Prozent):	100 %

<u>sign. BU</u>	<u>nicht sign. BU</u>	<u>steril</u>
64 32 %	68 34 %	68 34 %

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß bei 200 Patienten mit Nierentuberkulose sich in 32 % (64 Patienten) eine signifikante BU fand. Bei ihnen konnte somit die Diagnose HWI bakteriologisch gestellt werden. In 34 % (68 Patienten) lag eine nicht signifikante BU vor. Die Entscheidung, ob eine Verschmutzung oder eine Harnwegsinfektion mit nicht signifikanten Werten in diesen Fällen besteht, kann durch die qualitative Keimdifferenzierung und durch den Vergleich mit dem klinischen Bild der Patienten mit unspezifischer Harnwegsinfektion (beschrieben auf S. 51 u. 52) gefällt werden. In 34 % (68 Patienten) war die Harnkultur steril. Eine Harnwegsinfektion konnte somit bakteriologisch ausgeschlossen werden.

Weiterhin interessierte dann, welche Keimarten sich bei Patienten mit signifikanter BU fanden. Die Ergebnisse der qualitativen Keimdifferenzierung sind in der folgenden Tabelle angegeben. In der linken Spalte finden sich die Keimarten, d.h. die einzelnen Vertreter, in der Spalte rechts die Anzahl der Patienten, bei denen diese Keime in der Harnuntersuchung vorlagen. In der Klammer ist der jeweilige Prozentsatz, bezogen auf 64 Patienten mit sign. BU, angegeben.

Keime	Anzahl der Patienten	
<i>Escherichia coli</i>	9	(14 %)
Coliähnliche Bakterien	7	(12 %)
<i>Proteus</i>	16	(25 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	(20 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	(1, 5%)
Streptokokken der serologischen Gruppe A (Beta-haemolysierende Streptokokken)	7	(12 %)
Streptokokken der serologischen Gruppe D (Enterokokken)	4	(6 %)
Streptokokken ohne Gruppenantigen (<i>Salivarius viridans</i> Gruppe)	7	(11 %)

Praktisch wichtig erscheint, daß sich bei unseren HWI dieselben Keime finden, wie sie bei der unspezifischen Pyelonephritis bekannt sind. Auffallend ist, daß in unserem Krankengut *Proteus* sowie *Pseudomonas aeruginosa* Bakterien überwiegen. Nach M. Kienitz und H. Haschke finden sich diese Keime bei der Pyelonephritis vor allem in chronischen Fällen. Ihre Häufigkeit in unserem Krankengut der chronisch tuberkulösen Patienten wird dadurch bestätigt.

In den folgenden Tabellen haben wir unsere Ergebnisse mit denen von M. Kienitz sowie H.A. Hirsch verglichen. In der linken Spalte finden sich die Erreger einer HWI, in der mittleren Spalte ihre prozentuale Häufig-

keit bei der Pyelonephritis, in der rechten Spalte ihre Häufigkeit in unseren Ergebnissen.

Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Pyelonephritiserreger in der Urologie bzw. Chirurgie (M. Kienitz 1966) mit unseren Ergebnissen:

Keime	Pyelonephritis- erreger	Erreger der HWI bei Patienten mit Nieren-Tbc
Escherichia coli	33 % (23 - 37 %)	14 %
Proteus	14 % (7 - 26 %)	25 %
Pseudomonas aeruginosa	8 % (2 - 11 %)	20 %
Enterokokken	20 % (15 - 27 %)	6 %
Staph. aureus	7 % (2 - 12 %)	1,5 %

In der folgenden Tabelle haben wir unsere Ergebnisse mit denen von H. A. Hirsch (1966) verglichen. Die Keime wurden nach abnehmender Häufigkeit ohne Prozentangabe gegenübergestellt. In der linken Spalte finden sich die Keime bei Pyelonephritis, in der rechten Spalte bei HWI in Kombination mit Nierentuberkulose.

Pyelonephritiserreger	Erreger der HWI bei Patienten mit Nieren-Tbc
Escherichia coli	Proteus
Proteus	Pseudomonas aeruginosa
Coliähnliche B.	Escherichia coli
Enterokokken	coliähnliche B. Beta-haemolysierende Streptokokken, Salivarius viridans Gruppe
Andere Streptokokken	Enterokokken
Staph. aureus	Staph. aureus

Neben dem Nachweis einer signifikanten BU, gekennzeichnet durch eine hohe Keimzahl, ist das Vorkommen der Keime als Monoinfektion (Reinkultur) sowie das Vorkommen gramnegativer Keime ein Kriterium für die Diagnose Harnwegsinfektion. Wir haben deswegen die bakteriologischen Ergebnisse bei den 64 Patienten mit sign. BU auf das Vorliegen der Reinkultur hin geprüft. Es fanden sich in:

83 % Reinkulturen
(Monoinfektionen).

Bei den restlichen 17 % (11 Patienten) lagen Mischkulturen vor, hauptsächlich in der Kombination von zwei Keimarten. Am häufigsten fand sich als zweite Keimart *Proteus*, weniger *Escherichia coli* und Beta-Streptokokken. Coli-ähnliche Bakterien und *Pseudomonas aeruginosa* waren selten.

Was die gramnegativen Keime betrifft, so fanden sich diese in:

70,35 % (gramnegative Keime).

Diese Zahl entspricht nicht ganz den Ergebnissen H. A. Hirsch's, der in 80 bis 90 % bei sign. BU gramnegative Keime nachwies. Die geringe Verschiebung zu Gunsten der grampositiven Kokken, die sich daraus ergibt, könnte nach M. Kienitz (1966) dadurch bedingt sein, daß instrumentelle Untersuchungen vorangegangen sind. Ich bin dieser Frage nachgegangen und habe bei 100 Patienten eine instrumentelle Voruntersuchung in ungefähr 30 % gefunden.

Weiterhin interessierte dann, welche Keimarten sich bei Patienten mit nicht signifikanter BU fanden. Bei 200 Patienten mit Nierentuberkulose hatte die Harnuntersuchung bei 68 Patienten Keimbefall mit nicht signifikanter BU ergeben. Dieses bakteriologische Ergebnis wurde in 34 Fällen qualitativ differenziert. Die qualitative Keimdifferenzierung und ihre Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Unterteilung erfolgte in "apathogen", "Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität", "Trichomonaden" und "urinpathogene Keime", wie wir auf S. 19 beschrieben haben.

Aus der auf Seite 57 folgenden Tabelle ergibt sich nach den auf S. 51 u. 52 angegebenen Kriterien zur Beurteilung einer nicht signifikanten BU, daß bei den 11 Patienten, bei denen sich apathogene Keime im Harn fanden, eine HWI ausgeschlossen werden kann. Ob bei den 13 Fällen, bei denen Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität vorlagen und bei den 10 Fällen mit urinpathogenen Keimen eine Verschmutzung oder HWI vorliegt, kann durch den Vergleich des klinischen Bildes der Patienten mit HWI entschieden werden.

Auffallend ist bei der Gruppe mit nicht signifikanter BU, daß im Gegensatz zur Monoinfektion (Reinkultur) die Mischinfektion in ungefähr:

50 % (Mischinfektion)

der Fälle vorliegt. Die Mischkulturen bestanden meist aus der Kombination von 2 - 3 Keimarten. Da die Mischinfektion im wesentlichen ein Charakteristikum der Verunreinigungsfälle darstellt, dürften bei 6 Fällen mit urinthogenen Keimen mit nicht signifikanter Zahl Verschmutzungen vorliegen, da Mischkulturen in Dreierkombination gefunden wurden.

Keime	Anzahl der Patienten Prozentangabe bezogen auf 34 Patienten
<u>Apathogene Keime</u>	11 (32 %)
Saprophyten	6
Sarcinen	5
<u>Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität</u>	13 (38 %)
Staph. albus	10
Pilze	3
<u>Trichomonaden</u>	0
<u>Urinpathogene Keime</u>	10 (29 %)
Escherichia coli	2
Coliähnliche Bakterien	4
Enterokokken	4

ZUSAMMENFASSUNG

DES I. TEILS DER ARBEIT

Bei 200 stationären Patienten mit einwandfrei gesicherter Nierentuberkulose sollte eine zusätzliche unspezifische Harnwegsinfektion nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Ich bin zuerst darauf eingegangen, daß man früher aus der Leukozytenvermehrung im Harnsediment auf eine Harnwegsinfektion geschlossen hat. Weiterhin wurde durch den mikroskopischen Nachweis von Leukozyten-Zylinder eine Harnwegsinfektion bewiesen, heute ist aber die bakteriologische Untersuchung zur Diagnose der Harnwegsinfektion unerlässlich. Das Vorkommen irgendwelcher Keime im Harn ist relativ häufig und bedeutet an sich weder Krankheitsursache noch Krankheitszustand. Es erwies sich, daß der Begriff Pathogenität zunächst nicht an die Keimart, sondern an die Keimzahl gebunden ist. So wurde die quantitative Keimzahlbestimmung wichtig für die Entscheidung, ob der Keimbefall des Harns pathogen oder apathogen ist. Eine Keimzahl über 100 000 wurde als echte oder signifikante Bakteriurie angesehen und als Harnwegsinfektion erachtet. Keimzahlen bis 10 000 dagegen als Verschmutzung bezeichnet.

Ich habe die Verfahren der Keimzahlbestimmung beschrieben, vor allem das Gußplattenverfahren, habe dann weiterhin erörtert, daß technisch einfachere Verfahren, sogenannte semiquantitative Methoden, entwickelt wurden. Diese ist als Kreuzstrichmethode bekannt, praktisch ausreichend und daher auch von mir angewandt. Ich habe dann die weiteren Nachweise einer signifikanten Bakteriurie geschildert, die mikroskopischen Untersuchungen des Sediments und das Grampräparat des unzentrifugierten Harns. Möglichkeiten von Fehlern und ihre Vermeidbarkeit wurden aufgeführt.

Zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist dann die qualitative Keimdiagnostik notwendig. Sie unterscheidet die einzelnen Keimarten, unter ihnen wieder die Saprophyten und urinpathogene Keime. Dabei ist bekannt und wurde besprochen, daß Pathogenität bzw. Apathogenität nicht immer eindeutig ist. Als dritte Gruppe wurden deswegen Keime mit nicht eindeutiger Apathogenität besonders angeführt. Danach folgt die Aufzählung der speziellen qualitativen Keimdifferenzierung, wie sie für die Keimbestimmung im klinischen Betrieb gebräuchlich ist.

Durch das Antibiogramm wurde die Empfindlichkeit gegenüber chemotherapeutischen Medikamenten für die verschiedenen Bakterien geprüft. Die Methode "Blättchentest" wird beschrieben und dabei angeführt, daß sie zur

weiteren Keimdifferenzierung dienen kann (Darüberhinaus ist sie der wichtige Hinweis auf eine zweckmäßige Therapie).

In einem Kapitel über die eigene Untersuchungsmethode habe ich dann nochmals die vier Arbeitsgänge der bakteriologischen Harnuntersuchung dargestellt. Sie betrifft Harngewinnung, quantitative Keimzahlbestimmung, qualitative Keimdifferenzierung sowie Anlegung des Antibiotogramms.

Das Ergebnis dieser eingehenden bakteriologischen Untersuchungen war in einem Drittel der Fälle negativ, der Harn also steril. Bei einem weiteren Drittel war nur eine sogenannte Verschmutzung festzustellen. Bei einem Drittel schließlich fand sich eine unspezifische Harnwegsinfektion, gekennzeichnet durch eine signifikante Bakteriurie. Die festgestellten Keimarten entsprachen denen, die als Erreger der unspezifischen Pyelonephritis bekannt sind. Vorwiegend fand sich *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa*. In 82 % waren es Monoinfektionen, in 70 % gramnegative Keime.

II. Teil der Arbeit

KLINISCHER TEIL

Bei 200 Kranken mit einwandfrei bestätigter Nierentuberkulose wurde nach z. Zt. bekannten bakteriologischen Kriterien das Vorliegen einer zusätzlichen Harnwegsinfektion untersucht. Das Ergebnis war in einem Drittel der Fälle völlig negativ, der Harn also steril. Bei einem weiteren Drittel war nur eine sogenannte Verschmutzung festzustellen, wie sie in der äußeren Harnröhre vorkommt. Bei einem Drittel der Tuberkulosekranken aber fand sich zusätzlich eine echte Harnwegsinfektion, gekennzeichnet durch eine signifikante Bakteriurie. In dem folgenden Teil der Arbeit soll darauf eingegangen werden, was diese Feststellung zu besagen hat.

Als erste ergibt sich die Frage, ob diese bakteriologisch bestätigte "zusätzliche" unspezifische Harnwegsinfektion bei den Tuberkulosekranken auch "zusätzlich" klinische Erscheinungen erkennen läßt. Zum Studium dieser Frage habe ich das gesamte Krankengut klinisch nach den Gesichtspunkten ausgewertet, die wie folgt im einzelnen aufgeführt sind.

A) Anamnese

a) Ist eine Tbc-Vorgeschichte bekannt (anamnestisch oder aus dem klinischen Befund ersichtlich)

oder ist sie zu eruieren ?

b) Wie lange ist die Nierentuberkulose bekannt ?

Ist sie im Laufe des letzten Jahres, vor einem Jahr oder vor länger als zwei Jahren aufgetreten ?

c) Mit welchen Beschwerden und Symptomen begann die Nierentuberkulose ?

(Geben die Beschwerden, mit denen die Nierentuberkulose begann, einen Hinweis auf eine schon bestehende Harnwegsinfektion ?)

Begann sie mit Koliken, mit makroskopischer Haematurie, mit cystitischen Beschwerden, Nierenlagerbeschwerden oder wurde sie als Nebenfund entdeckt ?

B) Bakteriologisches Verhalten

Fand sich eine Tuberkelbakterienausscheidung im Harn im Verlaufe des letzten Jahres oder vor einem Jahr ?

Ist eine unspezifische Harnwegsinfektion schon länger bekannt ?

C) Vorbehandlung

Läßt sich aus der Art und Dauer der Vorbehandlung ein Hinweis für eine Harnwegsinfektion finden oder läßt sich diese ausschließen ?

Wurde antibiotisch vorbehandelt oder nicht, konstant oder verzettelt ?

Wurde tuberkulostatisch vorbehandelt, kürzer oder länger als ein Jahr, konstant oder verzettelt ?

D) Klinisches Bild und Diagnose

a) Beschwerden:

cystitische

Nierenlager

Genital

keine Beschwerden

(Pollakysurie)

b) Harnbefund:

Proteinurie (Opaleszenz, Trübung)

Proteinurie (Esbachwerte)

Reaktion (sauer bis 6 pH, basisch über 6 pH)

c) Harnsediment:

Leukozyturie

Erythrozyturie (chronisch oder fakultativ)

Bakterien (einzeln, mehrere oder massenhaft)

Zylinder

d) Nierenfunktion:

Die Einteilung erfolgte in funktionelle Syndromstufen nach I. Strauß (1963, 1964).

Syndromstufe 1:

Phenolrotausscheidung gleichmäßig gering vermindert, Konzentration gleichmäßig gering vermindert, Elektrolyte normal. Im Harn Leukozyten und Erythrozyten vermehrt (Sediment), Reaktion sauer, Proteinurie (Opaleszenz).

Syndromstufe 2:

Phenolrotausscheidung erheblich vermindert oder verzögert, Konzentration erheblich vermindert, Elektrolyte normal. Der Harn zeigt Reaktionsverschiebung zum Alkalischen, Proteinurie (höchstens 2‰ Esbach).

Die harnpflichtigen Substanzen sind verändert, Serumkreatinin um 2 mg% erhöht, Rest-N meist normal. Systolischer und diastolischer Hypertonus.

Syndromstufe 3:

Phenolrotausscheidung stark vermindert, Konzentration hypo- bis isostenurisch. Elektrolytverschiebung (hyperchlorämische Azidose). Im Harn Proteinurie (1 bis 2‰ Esbach), Reaktion alkalisch.

Die harnpflichtigen Substanzen weiter verändert, Serumkreatinin erhöht, Rest-N an der obersten Grenze der Norm oder erhöht. Vor allem diastolischer Hypertonus.

Syndromstufe 4:

Dekompensierte Niereninsuffizienz.

(Beurteilung der Phenolrotausscheidung:

- 30 % PSP im 15-Minuten-Wert = normal
20 - 30 % PSP im 15-Minuten-Wert = vermindert
unter 20 % PSP im 15-Minuten-Wert = stark vermindert

Als Verzögerung werden die ansteigenden Werte nach 30 und 60 Minuten bezeichnet.

e) Blutbild:

(Leukozytose oder Leukopenie, Anämie ?)

f) Differentialblutbild ?

g) Blutsenkung ?

h) Elektrophorese ?

i) Röntgenbefund:

Der Röntgenbefund wurde folgendermaßen eingeteilt:

Papillennekrose: Ein wesentlicher anatomisch-pathologischer Befund, die Papillennekrose (F. Gloor) ist auch röntgenologisch ein wichtiges Kriterium für die Pyelonephritis. Es kommt dabei zur Abstossung untergegangener Papillen (ohne entzündliche Demarkierung) und zur Ablagerung oder Ausscheidung dieser Papillensequester im Urin. Nicht jede Papillennekrose ist röntgenologisch nachweisbar (F. Gloor, K. Pfeiffer, 1966) und nach dem letztgenannten Autor kann die röntgenologische "Traubenform", bei der größere Gewebebezirke durch Papillennekrose untergegangen sind, auch bei Tuberkulose vorkommen und eine Unterscheidung unmöglich machen. Da die Nierentuberkulose die Papille aber mehr durch den kavernösen Prozeß (F. Gloor) zerstört, dürfte die Papillennekrose hinweisend auf die Pyelonephritis sein.

Kavernen: Nach I. Strauß sind ausgedehnte Kavernenbildungen kelchnah oder abgetrennt im Parenchym, grobe Hohl-systemdeformierungen mit Abdrängung oder Ausfall ganzer Polbereiche kennzeichnend für die "disseminierte Nierentuberkulose". Bei dieser Form finden sich noch Kelch-halstenosen, reaktive Hohl-systemerschaffung, die häufig erheblich ist.

Polbefall: Nach I. Strauß ist die umschriebene, auf einen Teil der Niere begrenzte Destruktion kennzeichnend für die "herdförmige Nierentuberkulose". Unscharfe Begrenzung, Abknickung, Verdrängung, Stenose oder Ausfall eines einzelnen Kelches, kelchnahe, kleine Kontrastmitteldépôts mit reaktiver nicht hochgradiger Hohlsystemerschaffung ergänzen das Bild.

Verkalkung

Steinbildung

Mißbildungen: Doppelnieren, Hufeisennieren, Wandernieren, Cystennieren, aberrierende Gefäße etc.

Obstruktive Form: Auffällige Erweiterung des Harnleiters und praevesikale Stenose, mehr oder weniger ausgeprägte Hydronephrose, Schrumpfblase mit Rückstau und Reflux.

j) **Nebenbefunde:**

Morbus addison

Diabetes mellitus

k) **Dauerableitung des Harns**
(Nierenfistel, Blasenkatheter).

Diese aufgeführten anamnestischen und klinischen Daten habe ich nun bei allen Kranken verglichen. Dabei war von besonderem Interesse, ob die Nierentuberkulose-Kranken mit der bakteriologisch gesicherten zusätzlichen Harnwegsinfektion besondere Merkmale aufwiesen im Vergleich mit den bakteriologisch mehr oder weniger unauffälligen. Die in der folgenden Detaillierung angegebenen Zahlen beziehen sich auf die ersten 100 bakteriologisch und klinisch ausgewerteten Patienten. Von den genannten ersten 100 Patienten mit Nierentuberkulose waren 80 Männer und 20 Frauen. Nur 2 waren unter 20 Jahren, 46 waren zwischen 20 und 40 Jahre und 52 zwischen 40 und 60 Jahre alt. Was die Tuberkulose betrifft, so hatten 31 eine Nierentuberkulose allein, 36 eine Nieren- und Genitaltuberkulose, 33 waren bereits nephrektomiert und eine Tuberkulose der Restniere stand zur Behandlung. Durchwegs waren es keine frischen Nierentuberkulosen, wenn auch die Diagnosen bei einem Drittel der Kranken erst im Laufe des Vorjahres gestellt waren. Bakteriologisch war bei der Mehrzahl, nämlich bei 63, noch im Verlauf der letzten 12 Monate eine Tuberkelbakterien-Ausscheidung

vorhanden und nachgewiesen (mikroskopisch, kulturell und im Tierversuch). Bei 37 Patienten lagen diese Ausscheidungsbefunde über ein Jahr zurück. Bei 40 dieser hier im Detail ausgewerteten Nierentuberkulösen fand sich bakteriologisch zusätzlich eine echte Harnwegsinfektion, gekennzeichnet durch eine sign. BU (signifikante Bakteriurie), wie sie in unserem Zusammenhang interessiert. Bei 34 fand sich eine nicht sign. BU (nicht signifikante Bakteriurie) und bei 26 war die bakteriologische Harnuntersuchung negativ, der Harn also steril.

Ich zähle nun - jeweils unter Zugabe einer Zahlentabelle - auf, was an klinischen Merkmalen zu beobachten war beim Vergleich der Patienten mit und ohne zusätzliche Harnwegsinfektion sowie mit "bakteriologischer Verschmutzung" des Harns.

Alter und Geschlechtsverteilung

Alter	sign. BU	nicht sign. BU	steril
bis 20 J.	2 (5 %)	-	-
20 - 40 J.	13 (33 %)	14 (41 %)	19 (73 %)
40 - 60 J. und darüber	25 (62 %)	20 (56 %)	7 (27 %)
Männlich	30 (75 %)	29 (83 %)	21 (80 %)
Weiblich	10 (25 %)	5 (15 %)	5 (19 %)

Ergebnis:

Die zusätzliche Harnwegsinfektion findet sich vor allem bei Männern in der Altersgruppe von 40 - 60 Jahren und darüber. Der Vergleich der Geschlechter ergibt keinen eindeutigen Unterschied.

A) Anamnese

a) Ist eine Tbc-Vorgeschichte bekannt (anamnestisch oder aus dem klinischen Befund ersichtlich)

oder ist sie nicht zu eruieren ?

Tbc-Vorgeschichte	sign. BU	nicht sign. BU	steril
bekannt	27 (67 %)	18 (53 %)	15 (58 %)
nicht bekannt	13 (33 %)	16 (47 %)	11 (42 %)

Ergebnis:

Bei einem Drittel der Nierentuberkulose-Patienten mit zusätzlicher Harnwegsinfektion fehlte anamnestisch die Tbc-Vorgeschichte. Bei den anderen Patienten (67 %) war die Nierentuberkulose nicht "Erstmanifestation" (das entspricht unseren sonstigen Beobachtungen bei Nierentuberkulösen).

b) Wie lange ist die Nierentuberkulose bekannt ?

Ist sie im Laufe des letzten Jahres, vor einem Jahr oder vor länger als zwei Jahren aufgetreten ?

Auftreten der Nieren-Tbc	sign. BU	nicht sign. BU	steril
im letzten Jahr	9 (23 %)	16 (47 %)	7 (27 %)
vor 1 Jahr	3 (8 %)	4 (12 %)	5 (19 %)
vor länger als 2 Jahren	28 (69 %)	14 (41 %)	14 (54 %)

Ergebnis:

Je älter "chronischer" die Nierentuberkulose ist, desto häufiger ist die zusätzliche Harnwegsinfektion. Aus der o. a. Tabelle ergibt sich, daß in 69 % der Fälle mit Harnwegsinfektion die Nierentuberkulose schon länger als 2 Jahre bekannt ist. Nur in 23 % ist die Tuberkulose im Verlauf der letzten 12 Monate diagnostiziert und in 8 % vor länger als 12 Monaten.

c) Mit welchen Beschwerden und Symptomen begann die Nierentuberkulose ?

(Geben die Beschwerden, mit denen die Nierentuberkulose begann, einen Hinweis auf eine schon bestehende Harnwegsinfektion)

Beschwerden Symptome	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Kolik	6 (15 %)	7 (20 %)	10 (39 %)
cystitische Beschwerden	30 (75 %)	16 (47 %)	6 (23 %)
Nierenlager- beschwerden	-	6 (18 %)	6 (23 %)
Haematurie	4 (10 %)	5 (15 %)	1 (4 %)
als Nebenfund	-	-	3 (11 %)

Ergebnis:

Anhaltend cystitische Beschwerden (75 %) sind jedenfalls ein Hinweis auf eine Harnwegsinfektion. Die cystitischen Beschwerden äußerten sich im Brennen zu Beginn und am Ende des Wasserlassens, erschwertem Urinieren und Blasenschmerzen.

B) Bakteriologisches Verhalten

Fand sich eine Tuberkelbakterienausscheidung im Harn im Verlaufe des letzten Jahres oder vor einem Jahr ?

Ist eine unspezifische Harnwegsinfektion schon länger bekannt ?

Tuberkelbakterien- ausscheidung	sign. BU	nicht sign. BU	steril
im letzten Jahr	27 (67 %)	22 (65 %)	14 (54 %)
vor länger als 1 Jahr	13 (33 %)	12 (35 %)	12 (46 %)
bekannte HWI	21 (53 %)	8 (24 %)	9 (35 %)

Ergebnis:

Diese Frage war uns von besonderem Interesse. War es doch denkbar, daß die Tbc-Keime vielleicht eine besondere Affinität zu anderen Keimen erkennen liessen, weiter, daß man aus einer solchen Beobachtung vielleicht einen Vorteil - etwa in diagnostischer Hinsicht - hätte ziehen können. Derartige Spekulationen haben sich nicht bewahrheitet. Die Ausscheidung, besser gesagt, das Vorhandensein von Tuberkelbakterien im Harn läßt keinen Schluß zu auf Existenz und Art einer gleichzeitigen Harnwegsinfektion.

Wesentlich schien zu sein, daß überwiegend häufig (53 %) bei den jetzt bakteriologisch verifizierten Harnwegsinfektionen das Vorliegen einer unspezifischen Entzündungskrankheit schon vor der Tuberkulose diagnostiziert war. Im einzelnen konnte an Hand von Arztbriefen festgestellt werden, daß diese Harnwegsinfektionen teilweise zu Beginn der Nierentuberkulose, teilweise in ihrem Verlauf, aufgetreten ist.

C) Vorbehandlung

Läßt sich aus der Art und Dauer der Vorbehandlung ein Hinweis für eine Harnwegsinfektion finden oder läßt sich diese ausschließen ?

Wurde antibiotisch vorbehandelt oder nicht, konstant oder verzettelt ?

Wurde tuberkulostatisch vorbehandelt, kürzer oder länger als ein Jahr, konstant oder verzettelt ?

Antibiotische Vorbehandlung	sign. BU	nicht sign. BU	steril
ja	37 (93 %)	22 (65 %)	22 (85 %)
nein	3 (7 %)	12 (35 %)	4 (15 %)
konstant	6 (15 %)	7 (20 %)	10 (39 %)
verzettelt	34 (86 %)	27 (78 %)	16 (52 %)

tuberkulostatische Vorbehandlung	sign. BU	nicht sign. BU	steril
weniger als 1 Jahr	12 (30 %)	16 (47 %)	7 (27 %)
länger als 1 Jahr	28 (67 %)	18 (53 %)	19 (73 %)
konstant	26 (65 %)	22 (65 %)	14 (54 %)
verzettelt	14 (35 %)	12 (35 %)	2 (8 %)

Ergebnis:

In 93 % waren die Patienten, bei denen ich jetzt eine Harnwegsinfektion nachweisen konnte, antibiotisch vorbehandelt. In 86 % war diese Behandlung völlig verzettelt erfolgt. Es ergibt sich aber aus dieser Behandlung, daß die Harnwegsinfektion schon lange bekannt sein muß. Die Harnwegsinfektionen waren also fast alle chronisch.

D) Klinisches Bild und Diagnose

a) Beschwerden

Jetzige Beschwerden	sign. BU	nicht sign. BU	steril
cystitische	30 (75 %)	8 (24 %)	4 (15 %)
Kolik	2 (5 %)	2 (6 %)	2 (8 %)
Nierenlager	2 (5 %)	4 (12 %)	3 (12 %)
Genital	-	5 (14 %)	3 (12 %)
Keine Beschwerden	6 (15 %)	15 (44 %)	14 (53 %)
(Pollakisurie)	11	8	2

Ergebnis:

Cystitische Beschwerden finden sich besonders häufig (75 %) bei Patienten mit Harnwegsinfektion, sie dürfen somit als Hinweis bewertet werden. Diese Beschwerden äußerten sich in Brennen zu Beginn oder am Ende der Miktion, erschwerten Wasserlassen und Blasenbeschwerden. Kolikneigung findet sich in allen 3 Gruppen gleich häufig. Nierenlagerbeschwerden bei Patienten mit nicht sign. BU vermehrt, d. h. mit nicht eindeutiger Harnwegsinfektion.

Betrachtet man die Beschwerdefreiheit, so überwiegt diese (53 %) bei Patienten mit sterilem Harn.

b) Harnbefund

Harnbefund	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Reaktion sauer	24 (60 %)	21 (60 %)	17 (65 %)
Reaktion basisch	16 (40 %)	10 (29 %)	9 (35 %)
Proteinurie Opaleszenz Trübung	31 (78 %)	17 (50 %)	14 (54 %)
Esbachwerte zwischen 0,3 und 3,0 ‰	9 (23 %)	3 (9 %)	2 (8 %)
Aldehyd	-	-	-
Saccharum	2 (5 %)	2	2

Ergebnis:

Im Unterschied der Reaktion sauer oder basisch findet sich keine offensichtliche Differenz in den 3 Gruppen.

Proteinurie (Trübung und Opaleszenz): Bei Patienten mit Harnwegsinfektion findet sich gehäuft Eiweißausscheidung (78 %). Auffallend ist die verstärkte Eiweißausscheidung (23 %) mit Werten zwischen 0,3 und 3,0 ‰ Esbach.

Saccharum: Bei 2 Patienten bestand ein Diabetes mellitus.

c) Harnsediment

Harnsediment	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Leukozyturie	37 (93 %)	25 (72 %)	11 (42 %)
Erythrozyturie chronisch	13 (33 %)	1 (3 %)	-
Erythrozyturie fakultativ	10 (25 %)	6 (18 %)	3 (12 %)
Bakterien vereinzelt	4 (10 %)	25 (72 %)	8 (31 %)
Bakterien mehrere	11 (28 %)	5 (15 %)	1 (4 %)
Bakterien massenhaft	25 (62 %)	-	-
keine Bakterien	-	4 (12 %)	17 (65 %)

Ergebnis:

Wir haben keine quantitative Leukozytenzählung durchgeführt. Bei sign. BU finden sich in 93 % Leukozyten, aber ebenfalls im sterilen Harn konnten in 42 % Leukozyten vereinzelt bis massenhaft nachgewiesen werden.

Erythrozyten: Eine chronische Erythrozyturie fand sich auffallend fast nur bei Fällen mit unspezifischer Harnwegsinfektion (33 %) im Vergleich zu Fällen mit nicht signifikanter Bakteriurie (3 %). Fakultative Erythrozyturie aber fand sich ohne wesentlichen Unterschied in allen 3 Gruppen.

Bakterien: Bei Patienten mit Harnwegsinfektion fanden sich in jedem Fall Bakterien. Bei Patienten mit signifikanter Bakteriurie fanden sich in 62 % "massenhaft" Bakterien. Bei den beiden anderen Gruppen konnte diese Zahl nicht nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich aber bei Patienten

mit signifikanter Bakteriurie in 28 % "mehrere" Bakterien, im Vergleich dazu bei Patienten mit nicht signifikanter Bakteriurie 15 %, bei Patienten mit sterilem Urin 4 %. "Vereinzelte" Bakterien fanden sich gehäuft in der Gruppe mit nicht signifikanter Bakteriurie (72 %), aber auch in 10 % bei Patienten, die eine signifikante Keimzahl im Urin aufwiesen und in 31 % bei Patienten, deren bakteriologische Harnuntersuchung völlig negativ ausfiel, d. h. bei denen sich kein Keimwachstum auf den Nährböden zeigte. Keine Bakterien lassen sich hauptsächlich in den Fällen mit sterilem Urin (65 %) angeben, weniger bei nicht signifikanter Bakteriurie (12 %).

d) Nierenfunktion

Die Einteilung erfolgte in funktionellen Syndromstufen nach

I. Strauß.

Im einzelnen:

Vollhard'scher Wasserversuch	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Konzentration vermindert	26 (65 %)	26 (74 %)	22 (85 %)
Isosthenurie	14 (35 %)	-	4 (15 %)
unauffällig	-	8 (26 %)	-
Phenolrotausscheidung	sign. BU	nicht sign. BU	steril
eingeschränkt	37 (93 %)	30 (88 %)	21 (81 %)
eingeschränkt und verzögert	14 (35 %)	4 (12 %)	3 (12 %)
hochgradig eingeschränkt	10 (25 %)	-	-

Harnpflichtige Substanzen	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Rest-N-Erhöhung	10 (25 %)	1 (3 %)	1 (4 %)
Kreatinin- erhöhung	14 (35 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
Elektrolytverschie- bung	2 (5 %)	-	-
Hypertonus	16 (40 %)	3 (9 %)	4 (16 %)
Syndromstufen	sign. BU	nicht sign. BU	steril
1	22 (55 %)	31 (91 %)	22 (85 %)
2	12 (30 %)	3 (9 %)	3 (12 %)
3	6 (15 %)	-	-
4	-	-	-

Ergebnis:

Konzentration: In allen 3 Gruppen fanden sich verminderte Werte in gleicher Anzahl. Eine stärkere Verminderung der Konzentration (Isosthenurie) gehäuft in der Gruppe mit signifikanter Bakteriurie (35 %).

Phenolrotausscheidung: Eine Verminderung meist um 20 % PSP im 15-Minuten-Wert fand sich wiederum in allen 3 Gruppen gleich häufig. Die Verzögerung,

d. h. ansteigende Werte nach 30 und 60 Minuten dagegen betraf vor allem die Gruppe mit signifikanter Bakteriurie, sowie eine Verminderung unter 20 % PSP im 15-Minuten-Wert.

Rest-N-Erhöhung: Eine Erhöhung des Harnstoffes betraf wiederum (25 %) die Patienten, bei denen eine Harnwegsinfektion vorlag.

Serumkreatinin: Auch hier findet sich eine Erhöhung (35 %) gehäuft bei der Gruppe mit Harnwegsinfektion.

Elektrolytverschiebung: Eine Verschiebung in Richtung der hyperchlorämischen Azidose fand sich nur bei 2 Patienten, bei denen auch eine Harnwegsinfektion nachgewiesen werden konnte.

Hypertonus: Erhöhung des systolischen sowie vor allem des diastolischen Wertes (RR ungefähr 160/95) betraf vor allem die Patienten mit unspezifischer Harnwegsinfektion.

Diese Einzelergebnisse wurden in den funktionellen Syndromstufen (I. Strauß) zusammengefaßt:

Syndromstufe 1: Diese fand sich gehäuft (91 %) bei den Patienten mit nicht signifikanter Bakteriurie.

Syndromstufe 2: 30 % der Patienten mit signifikanter Bakteriurie hatten eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne dieser Syndromstufe im Gegensatz zu 9 % mit nicht signifikanter Bakteriurie und 12 % mit sterilem Harn.

Syndromstufe 3: Diese hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion betraf nur die Gruppe, in der eine Harnwegsinfektion nachgewiesen werden konnte (15 %).

e) Blutbild

f) Differentialblutbild

Blutbild	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Anämie	13 (33 %)	3 (9 %)	4 (16 %)
Leukozytose	12 (30 %)	6 (18 %)	5 (19 %)
Differential- blutbild	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Lymphozytose	22 (55 %)	10 (29 %)	4 (16 %)

Ergebnis:

Anämie findet sich gehäuft (33 %) bei Patienten mit unspezifischer Harnwegsinfektion. Eine Leukozytose zwischen 8 000 und 11 000 in 30 % bei Patienten mit Harnwegsinfektion im Vergleich zu 18 und 19 % bei Verschmutzung und sterilem Harn.

g) Blutsenkung

h) Elektrophorese

Blutsenkung	sign. BU	nicht sign. BU	steril
erhöht	22 (55 %)	14 (41 %)	11 (42 %)

Ergebnis:

Eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit erscheint nicht obligatorisch bei den Fällen mit signifikanter Bakteriurie. Eine wesentliche Beschleunigung lag nicht vor in 55 % der Fälle, in denen sich eine Erhöhung fand.

Elektrophorese

Die allgemeinen Entzündungszeichen in der Elektrophorese ergaben keinerlei Gruppenunterschied, so daß wir sie hier nicht im einzelnen aufgeführt haben.

i) Röntgenbefund

In den folgenden Tabellen sind den drei Hauptgruppen der röntgenologischen Befunde, nämlich Papillennekrose, Kavernen und Polbefall die einzelnen Nebenerbefunde wie Verkalkung, Steinbildung, Mißbildung sowie die obstruktive Form zugeordnet. In der letzten Tabelle werden diese Nebenerbefunde noch einmal einzeln aufgeführt.

Röntgenbefund	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Papillennekrose	7 (18 %)	1 (3 %)	-
Verkalkung	2 (3 %)	-	-
Steinbildung	1 (3 %)	-	-
obstruktive Form	1 (3 %)	-	-
Mißbildung	1 (3 %)	1 (3 %)	-
Ergebnis:			

Die Papillennekrose fand sich in 18 %, vor allem nur bei Patienten mit unspezifischer Harnwegsinfektion. Die o. a. "Nebenerbefunde" fanden sich ebenfalls in Kombination mit Papillennekrose in dieser Gruppe.

Röntgenbefund	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Kavernen	6 (15 %)	2 (6 %)	1 (4 %)
Verkalkung	-	-	-
Steinbildung	-	-	-
Mißbildung	1 (3 %)	-	-
obstruktive Form	3 (8 %)	-	-

Ergebnis:

Kavernenbildung vereinzelt (10 %) bei Patienten mit Harnwegsinfektion. Auffallend ist hier die Kombination mit der obstruktiven Form.

Röntgenbefund	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Polbefall	5 (13 %)	13 (38 %)	11 (42 %)
Verkalkung	1 (3 %)	-	-
Steinbildung	-	-	1 (4 %)
Mißbildung	1 (3 %)	-	-
obstruktive Form	3 (8 %)	5 (15 %)	-

Ergebnis:

Der Polbefall findet sich gehäuft (42 %) bei Patienten ohne Harnwegsinfektion, ebenso bei Patienten (38 %) mit nicht signifikanter Bakteriurie.

Konnte der Röntgenbefund nicht diesen 3 Hauptgruppen zugeordnet werden, so lag meist einer der verschiedenen Nebenerbefunde vor.

Röntgenbefund	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Verkalkung	6 (15 %)	5 (15 %)	5 (19 %)
Steinbildung	4 (10 %)	-	1 (4 %)
Mißbildung	5 (13 %)	2 (6 %)	1 (4 %)
obstruktive Form	22 (55 %)	11 (33 %)	3 (12 %)

Ergebnis:

Aus dieser Methode ergibt sich, daß vor allem Steinbildung, Mißbildungen sowie die obstruktive Form gehäuft bei Patienten mit Harnwegsinfektion röntgenologisch zu sehen sind. In 93 % finden sich bei Patienten mit unspezifischer Harnwegsinfektion die obengenannten "Nebenerbefunde" allein oder zusammen mit den 3 Hauptgruppen, bei Patienten mit nicht signifikanter Bakteriurie dagegen nur in 50 %, bei "sterilen" Fällen in 40 %.

j) Nebenerbefunde

	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Diabetes mellitus	2 (5 %)	-	-
Morbus addison	3 (8 %)	-	-

Ergebnis:

Stoffwechselstörungen waren jeweils mit Harnwegsinfektionen kombiniert.

k) Dauerableitung des Harns

	sign. BU	nicht sign. BU	steril
Nierenfistel	2 (5 %)	-	-
Blasenkatheter	1 (3 %)	-	-

Ergebnis:

In diesen Fällen war jeweils eine chronische unspezifische Harnwegsinfektion festzustellen.

Die Ergebnisse seien hier nochmals zusammengefaßt.

Bei den Nierentuberkulose-Kranken mit zusätzlicher Harnwegsinfektion fanden sich folgende charakteristische klinische Einzelheiten.

Die Vorgeschichte beginnt überwiegend häufig mit cystitischen Beschwerden. Diese gehen oft jahrelang zurück und wurden schon vor der Tuberkulose-Diagnose ohne bleibenden Erfolg antibiotisch behandelt. Diese Behandlung verhinderte in unseren Fällen jedenfalls nicht den bakteriologischen Nachweis einer Harnwegsinfektion. Als dann die Tuberkulose diagnostiziert und mitunter lange tuberkulostatisch behandelt war, blieb trotzdem die nachweisliche Harnwegsinfektion bestehen.

Auch im klinischen Bild stehen die cystitischen Beschwerden zu jeder Zeit (also nicht nur in der Vorgeschichte) an Häufigkeit im Vordergrund. Koliken und Nierenlagerbeschwerden sind seltener.

Im Harn ist die Proteinurie mehr oder minder hochgradig am auffälligsten, weil sie bei der chronischen Nierentuberkulose allein fehlt.

Im Harnsediment ist die Leukozytenzahl relativ hoch (bei der chronischen Nierentuberkulose allein ist das Sediment im allgemeinen fast unauffällig). Mit einiger Einschränkung gilt das gleiche für die Erythrozyten, die bei der Harnwegsinfektion immerhin ebenfalls chronisch, seltener fakultativ vermehrt sind. Der mikroskopische Bakterienbefund ist immer positiv, wenn auch in wechselnder Menge.

Was die Nierenfunktionsproben betrifft, so sind Konzentration und

Phenolrotausscheidung bei den Patienten mit chronischer Nierentuberkulose allein meistens etwas vermindert, was sich auch bei Patienten mit zusätzlicher Harnwegsinfektion findet. Die zusätzliche glomeruläre Schädigung, die sich vor allem im Anstieg von Harnstoff und Kreatinin äußert, weiter in Änderung der Elektrolytwerte, ist bei der Nierentuberkulose allein Zeichen selten schwerer Erkrankung. Bei zusätzlicher Harnwegsinfektion werden diese Funktionsstörungen dagegen häufiger beobachtet.

Blutdruckanstieg gehört nicht zum Krankheitsbild der Nierentuberkulose allein. In Kombination mit der Harnwegsinfektion war ein gering- bis mittelgradiger Hypertonus, bei dem vor allem die diastolischen Werte die Erhöhung zeigten, häufig (in 40 % der Fälle) zu beobachten.

Im Blutbild findet sich noch am häufigsten eine Leukozyturie zwischen 8 000 und 11 000.

Im Differentialblutbild eine Lymphozytose, außerdem nicht selten eine sekundäre Anämie.

Allgemeine Entzündungszeichen waren bei den Kranken mit Harnwegsinfektion nicht durchweg deutlich. Es war also weder die Blutsenkung noch die Elektrophorese auffallend und einigermassen erhöht.

Röntgenologisch ist im Vergleich zur Tuberkulose allein auffällig, daß bei der Hälfte (55 %) der Patienten mit Harnwegsinfektion "Harnabflußbehinderung" anzunehmen war. Diese war entweder als auffällige Erweiterung des Harnleiters und praevesikale Stenose oder als mehr oder weniger ausgeprägte Hydronephrose, bei Schrumpfblass mit Rückstau und bei Reflux ersichtlich. Weiterhin fand sich bei fast 1/4 der Patienten mit Harnwegsinfektion Verkalkung, mehr oder weniger ausgedehnt im Nierengewebe oder Nierenbecken, auch relativ häufig (bei 10 %) Steinbildung. Schließlich sind in diesem Zusammenhang auch noch Mißbildungsbefunde zu erwähnen. Sicher kommt all dies auch bei Patienten mit Tuberkulose allein vor, aber doch keineswegs derart gehäuft. Als charakteristisch für die Harnwegsinfektion und nicht für die Tuberkulose ist das Röntgenbild der Papillennekrose zu nennen, das immerhin bei 18 % der Patienten mit Harnwegsinfektion zu sehen war.

Es sei erwähnt, daß Patienten mit Stoffwechselstörungen (zwei mit Diabetes mellitus, ein Patient mit Morbus Addison) eine Harnwegsinfektion hatten. Bei Patienten mit Dauerableitung des Harns (Dauerkatheter oder Nierenfistel) ist eine schwere Harnwegsinfektion immer nachzuweisen. Schließlich sei vermerkt, daß von den Kranken mit Harnwegsinfektion eine

überraschend große Zahl, nämlich fast die Hälfte, nephrektomiert war. Der Schluß, daß ein Kranker mit Restnierentuberkulose überwiegend anfällig sei für eine zusätzliche Harnwegsinfektion, wäre aufgrund dieser Beobachtung naheliegend. Ohne eingehende Begründung scheint uns dies aber zu weitgehend zu sein.

Die Untersuchung zusätzlicher Harnwegsinfektion bei Patienten mit Nierentuberkulose führte zu Ergebnissen, die sich mit dem heutigen Wissen über eine sogenannte unspezifische Pyelonephritis decken. Dieses Krankheitsbild und seine Erscheinungen ist in den letzten Jahren sehr eingehend beobachtet und bearbeitet worden. In einer zusammenfassenden Darstellung, betitelt "Die Pyelonephritis", herausgegeben von H. Loose und M. Kienitz (1966), ist dieses Kapitel der Klinik von allen möglichen Seiten beleuchtet worden. Diese Erfahrungen brauchen hier nicht wiederholt zu werden.

Es erübrigt sich festzustellen:

Kranke mit Nierentuberkulose und zusätzlicher Harnwegsinfektion lassen - abgesehen vom bakteriologischen Befund - zum mindesten häufig auch klinisch besondere Merkmale erkennen. Diese entsprechen den Erscheinungen, die für die sogenannte unspezifische Pyelonephritis charakteristisch sind. Somit ist es offensichtlich, daß die zusätzliche Harnwegsinfektion dem Krankheitsgeschehen der Nierentuberkulose ein besonderes Gepräge verleiht. Die Beobachtung am Krankenbett lenkte schon früher das Augenmerk auf besondere Verlaufsformen der Erkrankung. So hat I. Strauß (1964) über klinische Beobachtungen an 3 000 Kranken mit Uro- bzw. Urogenitaltuberkulose berichtet, im besonderen über die "Kombination von Nierentuberkulose und unspezifischer Nephropathie". Sie verstand darunter "diejenige Verlaufsform der Nierentuberkulose, die mit zusätzlichen, für die klassische Nierentuberkulose untypischen Symptomen und Befunden einhergeht", also eine Kombinationsform spezifischer und unspezifischer Nierenerkrankung. Diese klinischen Beobachtungen hat sie zusätzlich noch belegt durch das pathologisch anatomische Erscheinungsbild. Sie hat die histologischen Befunde exstirpierter Nieren studiert und unterstützt durch die Erfahrung von Professor Dr. Singer, München, auch im histologischen Bild die Merkmale der Kombinationsform im Gegensatz zur Nierentuberkulose allein herausgearbeitet.

Was ich von der bakteriologischen Untersuchung der Harnwegsinfektion ausgehend gesehen habe, entspricht der klinischen Beobachtung. Um dies nicht nur zu behaupten, sondern versuchsweise zu belegen, führe ich nochmals eine Reihe einzelner Merkmale an. Ihre Beobachtung bei den Patienten, bei denen ich eine zusätzliche Harnwegsinfektion nachgewiesen

habe, wird den allgemeinen Merkmalen der unspezifischen Pyelonephritis gegenübergestellt. Die unspezifische Pyelonephritis wurde nach H. Lampen, K. Pfeiffer, H.J. Rohwedder, F. Gloor, L. Braun und J. Honkomp, H. Otto, J. Moeller beschrieben. Weiterhin erfolgt der Vergleich mit den klinischen Beobachtungen, über die I. Strauß berichtet hat.

Um die nachfolgende Gegenüberstellung zu vereinfachen, bezeichne ich meine Ergebnisse als "Harnwegsinfektion", die unspezifische Pyelonephritis ohne Nierentuberkulose als "unspezifische Pyelonephritis", die Kombination der spezifischen Nierentuberkulose mit pyelonephritischer Komponente nach I. Strauß als "Kombinationsform",

Harnwegsinfektion

unspezifische Pyelonephritis

Kombinationsform

Vorgeschichte

Beginn mit cystitischen Beschwerden, die oft jahrelang zurückgehen und schon vor der Tbc-Diagnose ohne bleibenden Erfolg antibiotisch behandelt wurden. Bei 1/3 der Fälle keine Tbc-Vormanifestation.

Länger bestehende cystitische Beschwerden

Lange, unklare Nierenanamnese (meist ungeklärte Nierenauffektion mit einer Latenzzeit, die überwiegend lang ist - um 10 Jahre)

Jetzige Beschwerden

Cystitische Beschwerden stehen im Vordergrund, Koliken und Nierenlagerbeschwerden sind seltener.

Cystitische Beschwerden.

Die Patienten haben meist Beschwerden, die auf Erkrankungen des Urosystems hinweisen: teils Blasenbeschwerden, teils Nierenlagerschmerzen (meist beidseits), ebenso besteht Durstgefühl, Neigung zu Kopfschmerz und ein häufig beeinträchtigter Allgemeinzustand

Harnbefund

Mehr oder minder hochgradig ausgeprägte Proteinurie mit Esbachwerten zwischen 0,3 und 3,0 ‰. Reaktion nicht spezifisch verändert.

Der Harn ist meist eiweißfrei oder weist eine Proteinurie mit Opaleszenz oder Esbachwerten nicht höher als 2 - 4 ‰ auf.

Alkalische Reaktion mit pH um 7, ausgeprägte Proteinurie mit Esbachwerten um 2 - 3 oder mehr ‰.

Harnwegsinfektion	unspezifische Pyelonephritis	Kombinationsform
<u>Harnsediment</u> Relativ hohe Leukozyturie, meist chronische Ausscheidung von Erythrozyten, seltener fakultativ. Der mikroskopische Bakterienbefund ist immer positiv, wenn auch in wechselnder Menge.	Erythrozyturie meist weniger als Leukozyturie (ausgenommen Nephrolithiasis und Papillennekrose). Leukozyten-Zylinder.	Wechselsnd Leukozyten- und Erythrozytenvermehrung. Hyaline und granulierte Zylinder.
<u>Nierenfunktion</u> Verminderung der Konzentration mit hypostenurischen Werten um 1020 spezifisches Gewicht. In 35 % fand sich eine Isostenurie. Die Phenolrotausscheidung ist meist vermindert (um 20 % PSP im 15-Minuten-Wert). In 35 % wiederum ist die Verzögerung, d. h. ansteigende Werte nach 30 und 60 Minuten auffallend sowie in 25 % eine Verminderung unter 20 % PSP. Das Serumkreatinin ist in 35 % ebenfalls erhöht oder an der oberen Grenze der Norm. Der Rest-N-Anstieg betrifft 25%	Verminderung der Konzentration mit hypostenurischen Werten oder Isostenurie mit 1010. Die Phenolrotausscheidung ist vermindert. Das Serumkreatinin steigt frühzeitig an, wenn Glomeruli und Nierenrinde in Mitleidenschaft gezogen sind und Azotämie neigung besteht. Der Rest-N-Anstieg erfolgt meist erst im Spätstadium. Serumelektrolyte erst im Spätstadium verschoben.	Verminderung der Konzentration (hypostenurische Werte unter 1020 spezifisches Gewicht, nicht selten Isostenurie). Die Phenolrotausscheidung ist fast regelmäßig unter 20 % PSP im 15-Minuten-Wert vermindert sowie häufig verzögert. Der Gesamtsstundenwert ist immer empfindlich vermindert. Serumkreatinin liegt meist an der oberen Grenze der Norm, zum Teil erhöht (die gleichzeitige tubuläre Funktionsminderung ist oft im Verhältnis geringfügiger. Ein beschwerdefreies Funktionsgleichgewicht besteht meist.) Der Rest-

Harnwegsinfektion	unspezifische Pyelonephritis	Kombinationsform
der Patienten. Elektrolytverschlebung selten.		N-Anstieg erfolgt meist erst bei Serumkreatininwerten um 4 mg%. Das Gleichgewicht ist sehr labil, so daß geringe allgemeine Belastungen zu vorübergehenden Rest-N-Erhöhungen führen können. Verschiebung der Elektrolyte im zunehmend dekompensierten Niereninsuffizienzstadium.
Hypertonus	Hypertonus häufig.	
Gering bis mittelgradiger Hypertonus, bei dem vor allem die diastolischen Werte die Erhöhung zeigen (40 %).		Ausgesprochene Erhöhung nicht nur des diastolischen, sondern auch des systolischen Wertes um 200/110
Allgemeine Entzündungszeichen		
Allgemeine Entzündungszeichen sind nicht durchweg deutlich. Weder die Blutsenkung noch die Elektrolytphase waren auffallend und einigtenmaßen erhöht.	Blutsenkung in 89 % pathologisch, aber nicht obligatorisch. Elektrophorese bei akuter Form oder akuter Exacerbation in der Alpha-Globulinfraktion erhöht, bei chronischer Form mäßig in der Gamma-Globulinfraktion.	Die Blutsenkung ist meist nicht wesentlich beschleunigt. Disproteinämie mit Anstieg der Globuline bei entsprechendem Absinken der Albuminfraktion und normalem Gesamteiweiß. Meist Alpha-1-Erhöhung, zunehmend Alpha-2, auch

Harnwegsinfektion	unspezifische Pyelonephritis	Kombinationsform
		Beta- oder Gamma-Globulin-Werte bis 30 % erhöht.
<u>Blutbild und Differentialblutbild</u>		
Häufig Leukozytose zwischen 8000 und 11 000, im Differentialblutbild Lymphozytose und nicht selten sekundäre Anämie.	Leukozytose bei nur 31 % über 9 000. Anämie meist erst im Endstadium.	Leukopenie häufig, im Differentialbild relative Lymphozytose. Anämie beginnend oder schon ausgeprägt mit Herzbe-funden.
<u>Röntgenbefund</u>		
Der Röntgenbefund ist gekennzeichnet durch die Papillennekrose. Bei der Hälfte der Patienten Harnabflußbe-hinderung. Bei fast 1/4 der Patienten Verkalkung im Nierengewebe oder Nierenbecken, in 10 % Steinbildun-gen, Mißbildungen in 13 %.	Nierenform im Anfangsstadium ver-größert. Ausscheidung gestört oder ungestört. Am Hohlssystem Tonusver-änderungen oder pyelotubulärer Re-flux. Papillennekrosen oder ihre sonstigen röntgenologischen Hinweise.	Nierenschatten klein oder eine Seite deutlich verkleinert. Gehäuft schlechte oder unzureichende Ausscheidung. De-fektbildung am Hohlssystem zum Teil verhältnismäßig gering, zum anderen finden sich große Prozesse mit Ausfall ganzer Kelchgruppen oder Kavernen-bildung.

Dieser Vergleich einigermaßen übereinstimmender klinischer Merkmale mag als weitere Begründung der Auffassung dienen, daß die sogenannte signifikante Harnwegsinfektion häufig zumindest gefunden wird bei Patienten, die zusätzlich die Merkmale der unspezifischen Pyelonephritis aufweisen. In unserem Zusammenhang, nämlich für die Beurteilung des Krankheitsbildes der Tuberkulose, war dieser Nachweis der zusätzlichen Harnwegsinfektion bei den Patienten mit klinischer Kombinationsform der Erkrankung eine zusätzliche Bestätigung der Auffassung; Nierentuberkulose allein ist eine andere Erkrankung als eine Tuberkulose, die kombiniert ist mit den Merkmalen der unspezifischen Pyelonephritis. Da die sogenannte signifikante Bakteriurie (Harnwegsinfektion) als Ursache der unspezifischen Pyelonephritis gilt, dürfte ganz allgemein der Schluß erlaubt sein, daß der Nachweis dieser Harnwegsinfektion zum mindesten die Gefahr der Erkrankung an unspezifischer Pyelonephritis bedeutet, wenn auch ihre klinischen Merkmale nicht oder noch nicht zu erkennen sind.

Es war praktisch wesentlich mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungen, wie sie im ersten Teil dieses Berichtes dargelegt wurden, herauszuarbeiten; Die bakteriologische Untersuchung soll sich auch bei vorliegendem Verdacht auf Uro- bzw. Urogenitalerkrankung nicht auf den Nachweis der Tuberkelbakterien beschränken. Jede Tuberkulose kann kombiniert sein mit einer "signifikanten unspezifischen Harnwegsinfektion". Je älter die Tuberkulose, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen der zusätzlichen Infektion (Nach D. Vescay ist auch bei der akuten Nierentuberkulose auf das Vorliegen einer unspezifischen Harnwegsinfektion zu achten.)

Verkalkungsneigung, Steinerkrankung, obstruktive Komplikationen, Mißbildungen sind ebenfalls Hinweise für die Wahrscheinlichkeit einer solchen Harnwegsinfektion. Es ist einigermaßen wahrscheinlich, daß auch andere Belastungen der Gesamtsituation - um es so auszudrücken - etwa Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Gicht, vielleicht auch die Tatsache der "Einnierigkeit", eine gewisse Disposition zu dieser Harnwegsinfektion abgeben.

Ist sie bestätigt, so ist sie zusätzlich zur Tuberkulose - denn wir gehen hier ja immer vom Nierentuberkulose-Kranken aus - zu behandeln. Diese Therapie und ihre vielseitige Problematik kann in der vorliegenden Arbeit keinen Platz finden. Es mag nur erlaubt sein, am Rande zu erwähnen, daß die antibiotische Behandlung in Kombination mit der Tuberkulostatik der jeweiligen und vor allem der hochgradigen Funktionsminderung der kranken Niere angepaßt werden muß, um nicht zusätzliche Schädigung zu bedeuten.

Für den Behandlungsplan der Nierentuberkulose, der ja meist über lange Zeit zu führen ist, ist die zusätzliche Harnwegsinfektion oder schon bestehende unspezifische Pyelonephritis immer eine Erschwerung. Sie betrifft schon die Beurteilung der Krankheitserscheinungen, die Beurteilung irgendwelcher Fortschritte oder Verschlechterungen. Es müssen zwei Krankheitsursachen und somit zwei Krankheitsverläufe nicht nur abgeschätzt, sondern auch beeinflußt werden, beide chronisch, beide bis zu einem gewissen Grad ähnlich in ihren Erscheinungen. Besondere Überlegung bedarf jede Operationsindikation. Die Tuberkulose ist vielfach "einseitig", die unspezifische Erkrankung dagegen ist immer als doppelseitig anzusehen. So ist die Wegnahme einer Niere bei "kombinierter Erkrankung" besonders sorgfältig zu überlegen. Im Zusammenhang mit der operativen Therapie sei außerdem erwähnt, daß jede Dauerableitung des Harns, der Dauerkatheter, die Blasenfistel, vor allem aber die Nierenbeckenfistel unabänderliche Harnwegsinfektion bedeutet. Wir haben vielfach gesehen, daß derart Operierte im Laufe von Jahren an ihrer Pyelonephritis zu Grunde gingen.

ZUSAMMENFASSUNG

DES II. TEILS DER ARBEIT

Bei einem Drittel der Nierentuberkulosen wurde zusätzlich eine signifikante Harnwegsinfektion gefunden. Die eingehende klinische Auswertung des Krankenguts zeigte bei diesen Patienten die Merkmale der unspezifischen Pyelonephritis. Folglich läßt sich die Nierentuberkulose allein und die Nierentuberkulose mit zusätzlicher Pyelonephritis klinisch unterscheiden. Auf diese Unterscheidung im klinischen Bild, beobachtet an einem großen Krankengut, hat I. Strauß schon früher hingewiesen. Sie hat ihre klinischen Beobachtungen seinerzeit pathologisch anatomisch belegt.

Ich konnte nun aus anderer Sicht, nämlich ausgehend vom bakteriologischen Befund, bestätigen, daß eine sogenannte "Kombinationsform der Nierentuberkulose" sich zusammensetzt aus Tuberkulose und unspezifischer Harnwegsinfektion. Es resultiert das Krankheitsbild einer Mischung von Merkmalen, wie sie der Tuberkulose allein nicht eigen sind, sondern zusätzlich der Pyelonephritis zugehören. Für die Praxis ergibt sich die Forderung, die bakteriologischen Untersuchungen nicht auf Tuberkulosenachweis zu beschränken, sondern immer auf das Vorliegen einer zusätzlichen Harnwegsinfektion zu prüfen. Ist sie bestätigt, so muß sie auch behandelt werden. Sie bedeutet nämlich eine zusätzliche Gefährdung für die Kranken und ihren Zustand, deren Gesamtprognose dadurch wesentlich beeinträchtigt wird.

Für die Übernahme des Referats danke ich Herrn Professor Dr. K. P. E y m e r , dem leitenden Oberarzt der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

Herrn Dozent Dr. H. M a y , dem Leiter der Krankenanstalt Kreuth und

Frau Dr. I. S t r a u ß , der Oberärztin der Anstalt, möchte ich für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung in allen Fragen meinen besonderen Dank sagen.

Ich habe weiterhin zu danken

Frau Dr. I. H a n k e und Herrn Dr. M. H a n k e , die mir bei der Durchführung der bakteriologischen Arbeit halfen und im besonderen Herrn Dr. H. E i n e c k e , der die Freundlichkeit hatte, die bakteriologischen Ergebnisse und ihre Darstellung in der vorliegenden Form zu prüfen.

LITERATUR

- Beeson, P.B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. - Yale J. Biol. Med. 28, 81 (1955).
- Bergey's: Manual of Determinative Bacteriology. - Baltimore, The Williams and Wilkins Company (1957).
- Braun, L. u. J. Honkomp: Nephrolithiasis und Pyelonephritis. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 276-282 (1966).
- Brumfitt, W.: The diagnosis of urinary tract infection. - Proc. roy. Soc. Med. 57, 1121 (1964).
- Brumfitt, W., Davies, B.J. und Rosser, E.J.: Lancet II, 1059, (1961).
- Cattell, W.R. u. Lefford, M.J.: Bacteriological examination of urine. - Brit. med. J. I 97 (1963).
- Dawborn, J.K., Plunkett, P.J.: The collection and assessment of mid-stream urin samples in the diagnosis of urinary tract infection in women. - Med. J. Aust. I, 540 (1963).
- Difco, M.: Of Dehydrated culture media and Reagents for Microbiological and Clinical Laboratory Procedures. - Ninth Edition. Difco Laboratories Incorporated Detroit I, Michigan, S. 331 (1953).
- Fischer, G.W., Büscher, K.H.: Über bakteriologische Voraussetzungen für eine gezielte Chemotherapie von Harnwegsinfektion. - Z. Urol. 47, 161 (1954).
- Fuchs, T.: Antibakterielle Therapie der Pyelonephritis im Erwachsenenalter. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 355 (1966).
- Fuchs, T., Gutensohn, G.: Gezielte antibakterielle Therapie der chronischen Pyelonephritis und deren derzeitige bakteriologische Grundlagen. - Sonderdruck: Die med. Welt. 43/65, 2445, (1965).
- Gloor, F.: Pathologische Anatomie. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 56 - 72 (1966).

- Guttmann, D., Stokes, E.J.: Diagnosis of urinary infection Comparison of a pour plate counting method with a routine method. - Brit. J. I, 1384, (1963).
- Habs, H.: Bakteriologisches Taschenbuch (1956).
- Hallmann, L.: Bakteriologie und Serologie. (1961).
- Hirsch, H.A.: Zur quantitativen Keimbestimmung im Urin. - Separatdruck; Praxis 54 Nr. 33 (1965).
- Hirsch, H.A.: Über postoperative Harnwegsinfektion unter besonderer Berücksichtigung der Diagnostik. - Gynaecologia 161, 327 - 338 (1966).
- Hirsch, H.A.: Asymptomatische Bakteriurie. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1966).
- Hirsch, H.A. u. Blay, E.: Über quantitative Keimbestimmung bei Harnwegsinfektionen. - Münch. med. Wschr. 107, 384 (1965).
- Hoeprich, P.D.: Culture of the urine. - J. Lab. clin. Med. 56, 899 (1960).
- Hubmann, R.: Klinik der Pyelonephritis - Urologie. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 238 - 245 (1966).
- Jackson, G.G., Griebble, H.G., Knudsen, K.B.: Urinary findings diagnostic of pyelonephritis. - J. Amer. med. Ass. 166, 14 (1958)
- Kaitz, A.L. u. Hodder, E.W.: New Engl. J. Med. 265, 667 (1961).
- Kass, E.H.: Asymptomatic infections of the urinary tract. - Trans. Ass. Amer. Phys. 69, 56 (1956).
- Kienitz, M.: Bakteriologische Grundlagen. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 33 - 41 (1966).
- Kienitz, M., Diedrichs, B.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit einer einfachen Methode (TTC-Test) zur Erkennung bakteriell bedingter Harnwegsinfektion. - Med. Welt (Stuttgt.), 638 (1966).
- Kienitz, M. u. von Landwüst, B.: Antibakterielle Therapie der Pyelonephritis im Kindesalter. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 344 - 354 (1966).
- Kleinschmidt, A.: Nierenfunktionsproben bei Pyelonephritis. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 167 - 177, (1966).

- Kunin, C. M.: New Engl. J. Med. 265, 589 (1961).
- Lampen, H.: Laboratoriumsuntersuchungen. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 94 - 97 (1966).
- Lange, A.: Die Empfindlichkeitstestung als Voraussetzung einer gezielten Chemotherapie. - Therapeutische Berichte 1/66 Bayer S. 28
- Lindemann, J.: Einführung in die bakteriologische Diagnostik. (1960)
- Linzenmeier, G.: Probleme der bakteriologischen Urindiagnostik. - Dtsch. Med. Wschr. 90, 1143 (1965)
- Loose, H. u. Kienitz, M.: Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1966).
- Lüders, D.: Vergleich zwischen Gußplattenverfahren und Kulturen auf festen Nährböden bezüglich der quantitativen Keimdiagnostik im Urin. - Mschr. Kinderheilk. 111, 48 (1963).
- Lüders, D.: Bakteriologische Diagnostik. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 97 - 110 (1966).
- Mc Geachie, J., Kennedy, A. C.: Simplefied quantitative methods for bacteriuria and pyuria. - J. clin. Path. 16, 32 (1963).
- Mehnert, H., Mehnert, B., Pfeffer, S.: Zur bakteriologischen Diagnostik von Harnwegsinfektion unter besonderer Berücksichtigung neuer Methoden. - Dtsch. med. Wschr. 84, 784 (1959).
- Mitchell, R. G.: Urinary tract infections due to coagulase negative staphylococci. - J. clin. Path. 17, 105 (1964).
- Moeller, J.: Pyelonephritis und Hypertonie. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 270-275 (1966).
- Mössner, G.: Resistenzprobleme bei der Anwendung von Antibiotika. - Therap. Berichte Bayer, S. 34, 1/66.
- Mou, T. W., Feldmann, H. A.: The enumeration and preservation of bacteria in urine. - Amer. J. clin. Path. 35, 572 (1961).
- Naumann, P.: Bakteriologische Aspekte der Pyelonephritis. - Dtsch. med. J. 15, 434 (1964).
- O' Sullivan, D. J., Fitzgerald, M. G., Meynell, M. J., Malins, J. M.: A simplified method for the quantitative bacterial culture of urine. - J. clin. Path. 13, 527 (1960).

- Otto, H.: Diabetes und Pyelonephritis. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 265 - 269 (1966).
- Pfeiffer, K.: Röntgenologie des Erwachsenen. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 123 - 139 (1966).
- Randolph, M.F., Greenfield, M., Creasy, J.:
Tensecond urine culture and colony count. - Amer. J. Des. Child. 108, 57 (1964).
- Replöh, H., Otte, H.J.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten. - Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1961).
- Rinsche, K.G.: Die Pyelonephritis in der Sprechstunde. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 260 - 265 (1966).
- Ritzerfeld, W.: Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfektionen. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 338 - 344 (1966).
- Rohwedder, H.J.: Prädisponierende Bakturen. - Die Pyelonephritis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 1 - 9 (1966).
- Strauß, I.: Über Verlaufsformen der Urogenital-Tuberkulose. - Dt. med. Wschr. S. 176 - 188 (1963).
- Strauß, I.: Wert moderner Nierenfunktionsprüfungen bei Nierentuberkulose. Verhandlungen der Dt. Ges. f. innere Medizin (1963).
- Strauß, J.: Nierentuberkulose und Nierenfunktion. - Praxis der Pneumologie (1964).
- Strauß, I.: Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen über Verlaufsformen der Nierentuberkulose. - Der Urologe, S. 29-42 (1965).
- Vecsey, D.: Die klinische Bedeutung der Mischinfektion bei Nierentuberkulose. - Der Tuberkulosearzt. 17. Jahrgang, S. 637 (1963).
- Virtanen, S.: Acta Obstet. Gynec. scand. 42, 30 (1963).
- Wildbolz, E.: Die Pyelonephritis aus der Sicht der Urologen. - Prax. 53, S. 736 - 738 (1964).
- Zillmer, H.: Ergebnisse der Resistenzbestimmung häufiger Erreger von Harnwegsinfektionen. - Med. Welt, Stgt. (1965).

LEBENS LAUF

Am 21. 1. 1939 wurde ich in Heidelberg geboren. Meine Eltern, der Kaufmann Wilhelm Astor (verst. 1959) und seine Ehefrau Mina Astor, geb. Lamade, waren in Schwetzingen wohnhaft, wo ich Volksschule und Gymnasium besuchte.

Nach dem Abitur am 27. 2. 1958 begann ich das medizinische Studium in Heidelberg, legte am 15. 4. 1959 das Vorphysikum und am 31. 10. 1960 das Physikum dort ab und das Staatsexamen am 24. 2. 1965. Zwei klinische Semester habe ich in Montpellier und Kiel studiert.

Den Krankenpflagedienst leistete ich in der Chirurgischen Klinik Schwetzingen ab, wo ich später einen Monat famuliert habe. Weitere Famulaturstellen hatte ich in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Heidelberg, in der Klinik für maladies infectieuses in Montpellier, sowie in der Werksambulanz der Firma Daimler-Benz in Gaggenau. Nach dem Staatsexamen habe ich ab 28. 2. 1965 drei Monate bei einem praktischen Arzt gearbeitet, danach drei Monate in der Orthopädischen Klinik der Universität Heidelberg. Vom 1. 1. 1966 bis 31. 3. 1967 war ich in der Krankenanstalt Dr. May in Kreuth tätig.

